



# **Desarrollo de nuevas metodologías catalíticas para la preparación de derivados funcionalizados del ferroceno**

**Trabajo Fin de Máster**

*Departamento de Química Orgánica e Inorgánica  
de la Facultad de Química de Oviedo*

**Enol López Hernández**

*Junio 2014, Oviedo*



Enol López Hernández

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible

PRESENTA

La memoria titulada “Desarrollo de nuevas metodologías catalíticas para la preparación de derivados funcionalizados del ferroceno” que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. Luis Ángel López García, quién autoriza su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.



En Oviedo, a 27 de Mayo de 2014.

Fdo. Enol López Hernández



Fdo. Dr. Luis Ángel López García



Fdo. Dr. Rubén Vicente Arroyo



# ÍNDICE

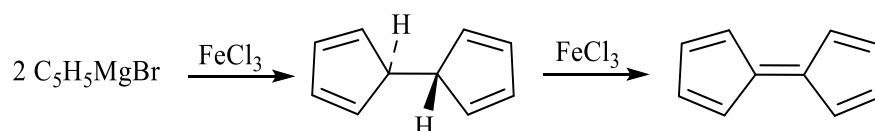
1.	Introducción	3
1.1	Aspectos históricos del descubrimiento del ferroceno	3
1.2	Aplicaciones más relevantes del ferroceno	6
1.2.1	Ciencia de materiales	7
1.2.2	Catálisis asimétrica	7
1.2.3	Actividad farmacológica	9
1.3	Métodos de preparación de ferrocenos funcionalizados	11
1.3.1	Reacciones de acilación de Friedel-Crafts del ferroceno	12
1.3.2	Reacción de litiación y posterior tratamiento con un electrófilo	12
1.3.3	Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts del ferroceno	13
2.	Precedentes y Objetivo	15
3.	Discusión de resultados	17
3.1	Síntesis de derivados funcionalizados de ferroceno por reacción de ferroceno con diazoalquenos en presencia de complejos de oro como catalizadores	17
3.2	Síntesis de derivados funcionalizados de rutenoceno por reacción de rutenoceno con diazoalquenos en presencia de complejos de oro como catalizadores	24
3.3	Reacción de oxidación aeróbica de los derivados de ferroceno adsorbidos en silica gel	28
3.4	Transferencia del grupo diazo a un derivado de ferroceno	32
4.	Parte experimental	35
4.1	Consideraciones generales	35
4.2	Procedimiento general para la síntesis de los compuestos <b>3a-f</b>	36
4.3	Caracterización de los compuestos <b>3a-f</b>	37
4.4	Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de rutenoceno <b>5a,b</b>	41
4.5	Caracterización de los compuestos <b>5a,b</b>	41
4.6	Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de ferroceno <b>6a-c</b>	42
4.7	Procedimiento general para la síntesis del compuesto de ferroceno <b>7</b>	44
4.8	Procedimiento general para la síntesis del compuesto de ferroceno <b>8</b>	45
4.9	Estudio de voltamperometría cíclica para el derivado funcionalizado de ferroceno <b>3a</b>	46
5.	Conclusiones	53
6.	Bibliografía	55
7.	Apéndice de espectros de Resonancia Magnética Nuclear	59



## 1. Introducción

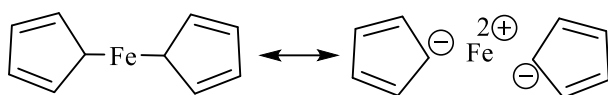
### 1.1 Aspectos históricos del descubrimiento del ferroceno

El descubrimiento de la molécula de ferroceno en 1951, fue llevada a cabo de manera fortuita por Peter L. Pauson y Thomas J. Kealy de la Universidad de Duquesne, en Pittsburgh.<sup>[1]</sup> Estos investigadores pretendían llevar a cabo la síntesis del fulvaleno dadas sus propiedades aromáticas. Para conseguirlo, se basaron en la idea de convertir el ligando ciclopentadienilo derivado del reactivo de Grignard, en un radical  $C_5H_5\cdot$  y mediante el acoplamiento radicalario preparar el dihidrofulvaleno (Esquema 1). Tras una simple deshidrogenación llegarían al compuesto deseado.<sup>[2]</sup>



**Esquema 1.** Idea inicial de Pauson y Kealy para la síntesis del fulvaleno.

Pensaron que el uso de  $FeCl_3$  podría facilitar tanto la generación del radical como el posterior acoplamiento. Sin embargo tras la síntesis de la primera etapa, Kealy obtuvo cristales que no se correspondían con la fórmula  $C_{10}H_8$  del fulvaleno, sino más bien a un compuesto con fórmula  $C_{10}H_{10}Fe$ . Observaron que los cristales eran estables en agua y medios básicos y que descomponían alrededor de unos  $300\text{ }^{\circ}C$ . Esto era incompatible con las experiencias previas de preparación de compuestos  $FeR_2$  covalentes, a partir de  $RMgBr$  y  $FeCl_3$  lo que hizo que atribuyesen esta estabilidad inusual del compuesto a la tendencia del anillo ciclopentadienilo a volverse aromático mediante la adquisición de carga negativa. Basándose en estos resultados, propusieron la estructura mostrada en la Figura 1 para el compuesto  $C_{10}H_{10}Fe$ .

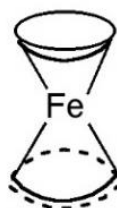


**Figura 1.** Estructuras resonantes de  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$  propuestas por Pauson y Kealy.

El método Haber para la preparación de  $\text{NH}_3$  en 1910, hizo que otros grupos de investigación se dedicasen a la preparación de derivados de Fe que pudiesen catalizar este proceso. Buscando este objetivo y de manera prácticamente paralela (1952), Samuel A. Miller, John A. Tebboth y John F. Tremaine aislaron de manera inesperada el compuesto  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$ .<sup>[3]</sup> La reciente publicación de Pauson y Kealy en *Nature*,<sup>[1]</sup> les llevó a apoyar la estructura ya propuesta en la que el Fe se unía covalentemente mediante enlaces  $\sigma$  (Figura 1).

Fue en 1952 cuando Ernst O. Fischer, Robert B. Woodward y Geoffrey Wilkinson descartaron la estructura de Pauson y Kealy.

Fischer, familiarizado con la química de la coordinación en su tesis doctoral, propuso que el  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$  debería de tener 18 electrones en su configuración electrónica, de forma que los 6 electrones  $\pi$  de cada anillo de ciclopentadienilo, participarían en el enlace con el Fe(II), actuando el Cp formalmente como un ligando tridentado (Figura 2).

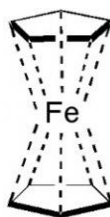


**Figura 2.** Estructura de  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$  propuesta por Fischer.

Por otra parte Woodward y Wilkinson, apoyándose en que el compuesto presentaba un momento dipolar igual a cero y en el espectro IR, en el que únicamente se



observaba una banda de *stretching* para el enlace C-H, propusieron otra estructura (Figura 3).

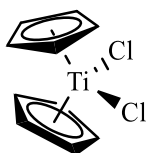


**Figura 3.** Estructura de  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$  propuesta por Woodward y Wilkinson.

Dada la similitud estructural con el benceno, Woodward sugirió el nombre ferroceno para el compuesto  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$ .

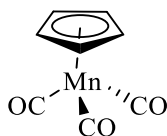
Un análisis cristalográfico realizado por Philip F. Eiland y Ray Pepinski de forma independiente, permitió confirmar la estructura propuesta por Woodward, Wilkinson y Fischer. Basándose en la teoría de orbitales moleculares Orgel explicó la gran estabilidad del ferroceno y junto a Woodward hizo que el ferroceno adoptase el término de *estructura tipo sándwich*.

El esclarecimiento de su estructura hizo que entre 1952 y 1954 fuese posible la síntesis de compuestos similares, denominados metallocenos, entre los que aparecen:  $[\text{M}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$ ,  $[\text{M}(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{X}_2]$ ,  $[\text{M}(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{X}_3]$  donde  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  y  $\text{M}=\text{prácticamente cualquier metal de transición}$  (Figura 4).



**Figura 4.** Estructura del dicloruro de titanoceno.

También se comenzaron a sintetizar los primeros ejemplos de metallocenos con ligandos carbonilo. Un ejemplo es el conocido compuesto *semisandwich* de Mn con estructura de banqueta de piano, mostrado en la Figura 5.



**Figura 5.** Estructura del tricarbonyl-( $\eta^5$ -ciclopentadienil)manganeso(I).

Fischer y Wilkinson continuaron las investigaciones sobre metallocenos y en 1973 recibieron el Premio Nobel en Química por sus aportaciones a los complejos *sándwich*.

En definitiva, fue alrededor del año 1955 cuando se abrió una nueva vía de acceso hacia compuestos organometálicos tipo *sándwich*. Particularmente en el caso del ferroceno, se realizaron un gran número de modificaciones en su estructura e investigaciones en su reactividad, haciendo que en los primeros 20 años tras su descubrimiento, hayan surgido más de 3000 publicaciones acerca de su química.<sup>[4]</sup>

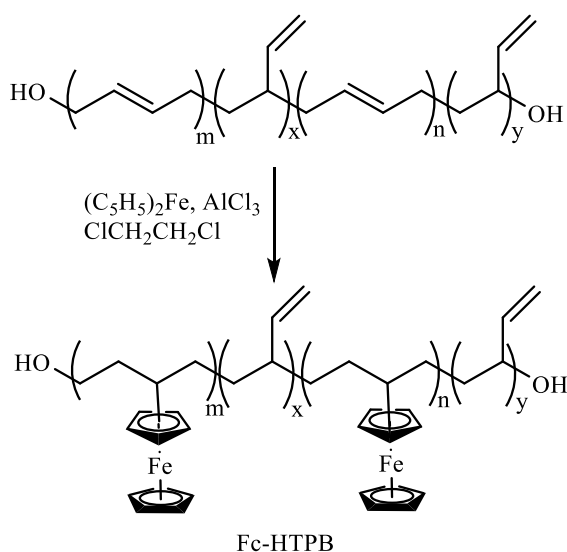
## 1.2 Aplicaciones más relevantes del ferroceno

La gran variedad de ferrocenos sintetizados, ha hecho que se haya encontrado aplicabilidad en un número muy variado de sectores: ciencia de materiales (biosensores, materiales aeroespaciales, sistemas fotoelectrónicos...), catálisis asimétrica y fundamentalmente aplicaciones farmacológicas, al presentar actividad antitumoral.<sup>[4,5]</sup>

A continuación se muestran algunos ejemplos representativos de sus aplicaciones.

### 1.2.1 Ciencia de materiales

Existe un gran número de derivados de ferroceno poliméricos en función de los distintos monómeros utilizados. Un ejemplo podría ser la estructura del Fc-HTPB, un polibutadieno terminado en grupos hidroxilo y con injertos de ferroceno. La obtención de este polímero se obtiene por alquilación de Friedel-Crafts, como se observa en el Esquema 2.<sup>[6]</sup>



**Esquema 2.** Síntesis del Fc-HTPB.

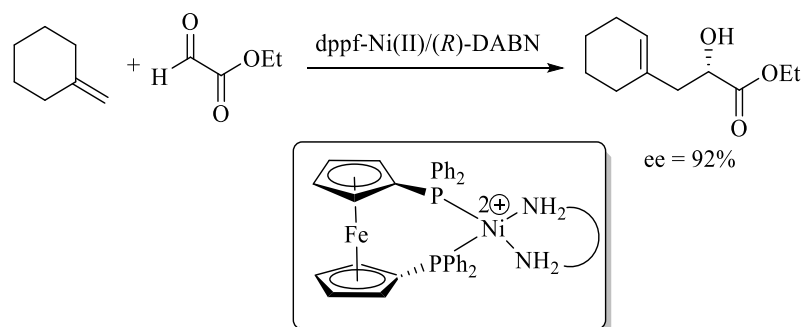
Se ha descrito la utilidad de este polímero como un potencial aditivo a propulsores de cohetes, en donde al aumentar la cantidad de ferroceno mejoran las propiedades mecánicas, aumentando la resistencia a la tracción y la dureza.

### 1.2.2 Catálisis asimétrica

Los derivados de ferroceno (siendo los 1,2-disustituídos los más representativos) presentan una gran versatilidad en catálisis enantioselectiva, lo que ha hecho que se utilicen en reducciones (de alquenos, cetonas, iminas...), adicciones 1,2 a carbonilos,

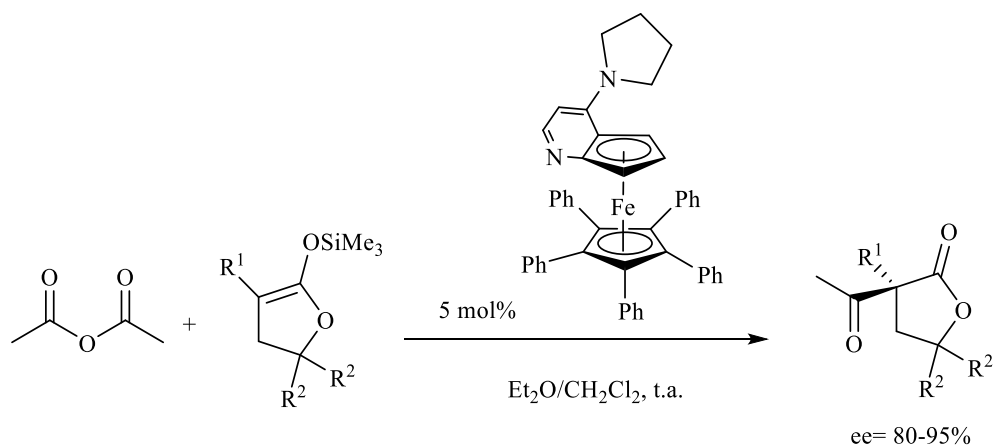
reacciones de acoplamiento cruzado, etc. Algunos de estos procesos se han llevado a cabo, incluso, a escala industrial.<sup>[7]</sup>

En el Esquema 3, el difenilfosfinoferroceno (dppf) en presencia de (*R*)-2,2'-diamin-1,1'-binaftaleno ((*R*)-DABN) produce un control sobre la quiralidad del complejo metálico, generando un estereocentro con alta enantioselectividad.<sup>[8]</sup>



**Esquema 3.** Adición a carbonilo enantioselectiva facilitada por el catalizador de ferroceno y DABN.

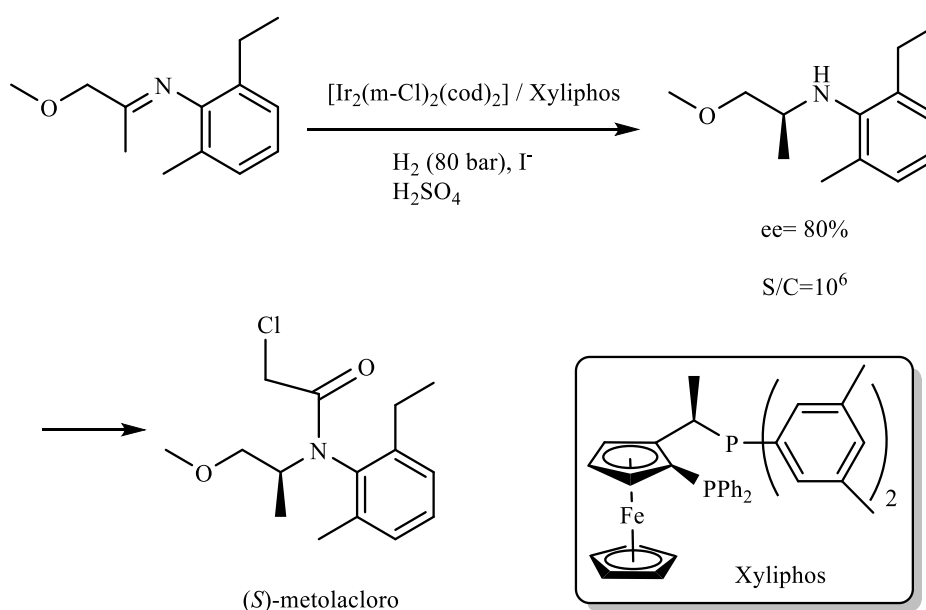
Otro ejemplo de reacción catalizada por un ligando quiral de ferroceno, es la mostrada en el Esquema 4. La reacción del sililenoléter con anhídrido acético permite obtener el producto acetilado con buenos excesos enantioméricos.<sup>[9]</sup>



**Esquema 4.** Acetilación enantioselectiva de una lactona.

Sin duda la mayor aplicación de un derivado de ferroceno como catalizador a escala industrial, es en la síntesis del herbicida (*S*)-metolacoloro, con una producción de más de 10<sup>4</sup> T/año. La síntesis se muestra en el Esquema 5.<sup>[10]</sup>

En la primera reacción, se produce la hidrogenación de la imina catalizada por el Ir en presencia de Xyliphos, para generar el precursor del (*S*)-metolacoloro. La reacción no proporciona una enantioselectividad excesivamente buena, sin embargo la relación utilizada de sustrato catalizador (S/C) es de 10<sup>6</sup>, de las mayores utilizadas en la industria.



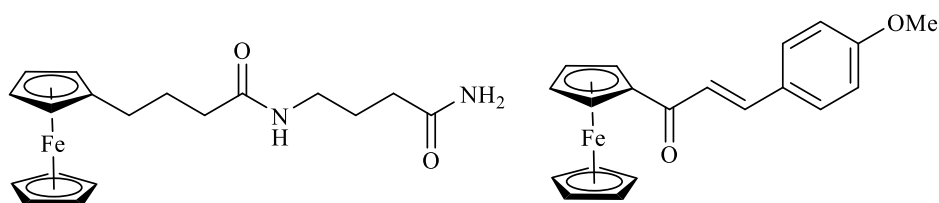
**Esquema 5.** Síntesis industrial del herbicida (*S*)-metolacoloro.

### 1.2.3 Actividad farmacológica

A pesar de presentar numerosas aplicaciones en nuevos materiales y en catálisis enantioselectiva, donde han destacado los ferrocenos ha sido en el campo de la medicina, ofreciendo resistencia ante la malaria, hongos, VIH y sobretudo una actividad antitumoral importante (Figura 6).<sup>[5]</sup>

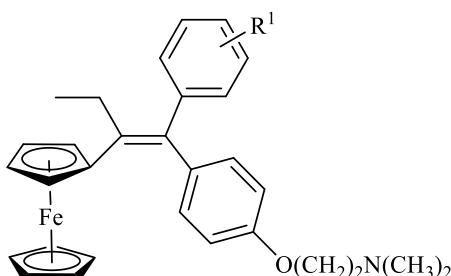
Entre los factores que justifican la acentuada actividad farmacológica de los derivados de ferroceno se pueden destacar los siguientes:

- a) La capacidad del ferroceno para intercalarse entre los pares de bases del ADN.
- b) La facilidad de oxidación a ferricinio y la consecuente interacción iónica con los grupos fosfato del ADN.
- c) La movilidad conformacional del grupo alquilo sustituido, que permite una mejor interacción entre el host y el receptor.
- d) La funcionalización de la cadena carbonada, que facilitará la difusión en medio acuoso y una mayor interacción por enlaces de hidrógeno en el caso de existir grupos polares.



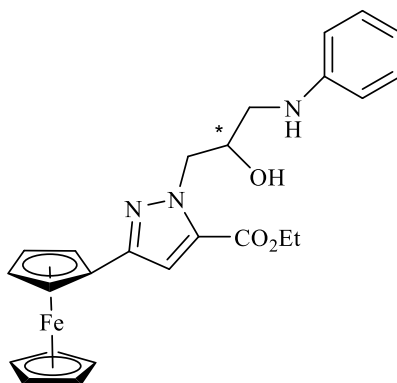
**Figura 6.** a) Ferroceno utilizado contra la leucemia linfocítica P-388.<sup>[5]</sup> b) Ferroceno con capacidad de inhibición de la célula Hep2.<sup>[4]</sup>

El ejemplo más conocido es el caso del ferrocifeno (Figura 7,  $R^1 = H$ ), que se espera su entrada en ensayos clínicos en fechas muy próximas. Actúa inhibiendo el crecimiento de células tumorales MCF-7 y MDA-MB-23.<sup>[4]</sup> También se han preparado derivados de ferrocifenos donde  $R^1$  suele ser un grupo hidroxilo.



**Figura 7.** Estructura del ferrocifeno.

Por último, también se ha encontrado la acción de un derivado de ferroceno con un sustituyente de pirazol, que actúa mediante la supresión del crecimiento de las células cancerígenas A549 y H322.<sup>[11]</sup> En este caso ambos enantiómeros ejercen una función farmacológica, siendo el (*R*) el que produce una mejor inhibición (Figura 8).



**Figura 8.** Ferroceno con un sustituyente de pirazol.

En el Apartado 3.4 de este trabajo se mostrará la preparación del precursor de este compuesto, a través de una secuencia sintética distinta a la descrita en la bibliografía.<sup>[12]</sup>

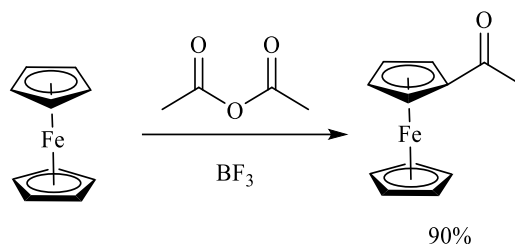
### 1.3 Métodos de preparación de ferrocenos funcionalizados

La alta reactividad del ferroceno con electrófilos, hace que se hayan utilizado este tipo de agentes para la incorporación de cadenas carbonadas al anillo de Cp. Sin embargo, el número de metodologías es bastante limitada, ya que suelen necesitar varias etapas de reacción o el uso de cantidades estequiométricas de reactivos, no siempre compatibles con la presencia de otros grupos funcionales.<sup>[13]</sup>

A continuación se recogen las principales metodologías para la preparación de derivados de ferroceno con cadenas carbonadas funcionalizadas.

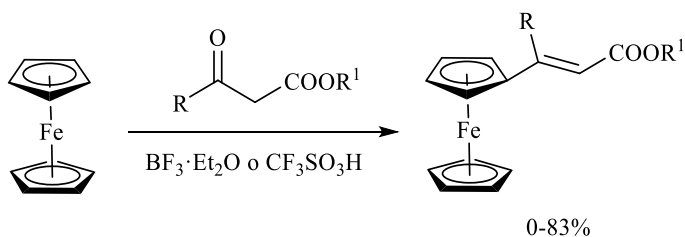
### 1.3.1 Reacciones de acilación de Friedel-Crafts del ferroceno

El tratamiento del ferroceno con algunos derivados de ácido conduce, como en el caso del benceno, a los productos de acilación Friedel-Crafts. Sin embargo, para introducir determinados grupos funcionales se requieren modificaciones posteriores de la función acilo, siendo necesarios varios pasos de reacción.<sup>[14]</sup>



**Esquema 6.** Reacción de acilación Friedel-Crafts del ferroceno con anhídrido acético.

Años posteriores, se ha descrito la reacción de acilación en presencia de un ácido de Lewis o de un ácido fuerte como  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , con la posterior deshidratación para generar la olefina con rendimientos variables.<sup>[15]</sup>



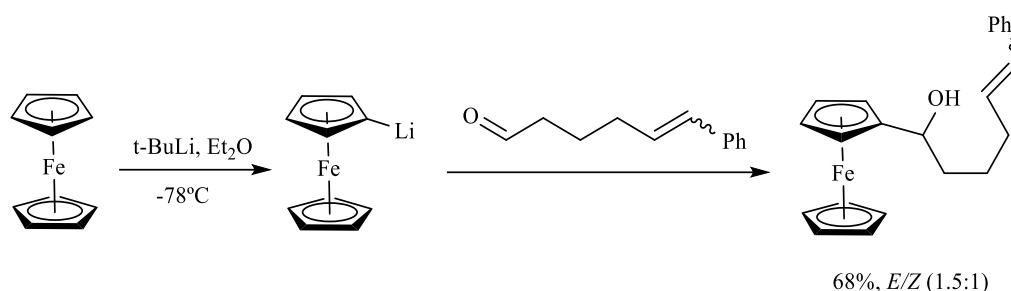
**Esquema 7.** Acilación de Friedel-Crafts y deshidratación.

### 1.3.2 Reacción de litación y posterior tratamiento con un electrófilo

La reacción del ferroceno con compuestos organolíticos genera una especie altamente reactiva que puede ser enfrentada posteriormente a electrófilos de naturaleza

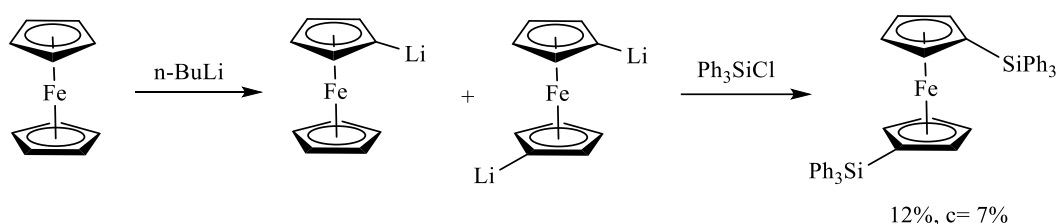


muy diversa. No obstante la reacción es estequiométrica y la elevada reactividad del ferroceno litiado disminuye la compatibilidad de grupos funcionales.<sup>[16,17]</sup>



**Esquema 8.** Generación de (ferrocenil)lito y alquilación del anillo de Cp.

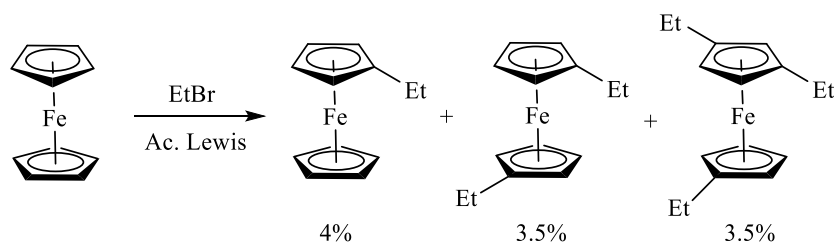
En ocasiones también se producen polisustituciones al generarse mezclas de organolitiados, como se puede observar en el Esquema 9.<sup>[18]</sup>



**Esquema 9.** Generación de poli(ferrocenil)lito y dialquilación de los anillos de Cp.

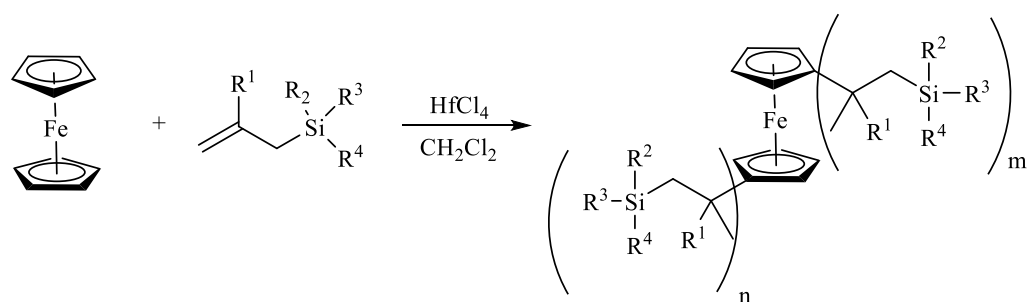
### 1.3.3 Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts del ferroceno

La reacción de alquilación suele generar mezclas complejas de productos de mono- y polisustitución.<sup>[19]</sup> Esto hace que la separación sea complicada y que se hayan obtenido unos rendimientos bajos.<sup>[20]</sup>



**Esquema 10.** Reacción de polialquilación de ferroceno con bromuro de etilo.

Más recientemente se ha realizado la introducción de organosilanos, también con obtención de polialquilaciones en una menor proporción.<sup>[20]</sup>

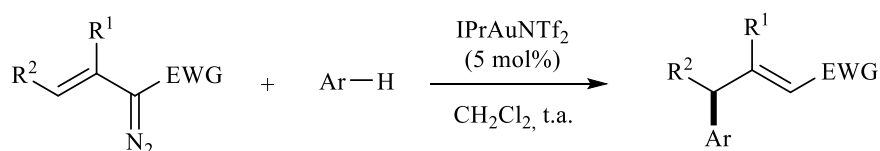


**Esquema 11.** Alquilación de ferroceno con alilsilanos y ácido de Lewis.

## 2. Precedentes y Objetivo

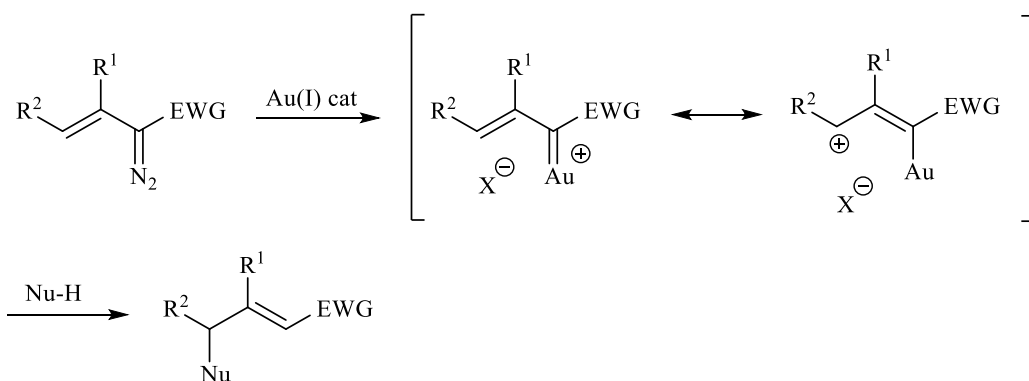
El uso de catalizadores de Au(I) para la descomposición de diazocompuestos, ha emergido en los últimos años como una poderosa herramienta sintética en química orgánica.<sup>[21]</sup>

Nuestro grupo de investigación, ha descrito recientemente la reacción entre arenos electrónicamente ricos y vinildiazocompuestos (Esquema 12), para generar los correspondientes productos de alquilación Friedel-Crafts.<sup>[22]</sup>



**Esquema 12.** Reacción genérica entre un vinildiazocompuesto y un compuesto aromático.

La reactividad en este sistema, se basa en el gran carácter electrófilo de la posición vinílica al generar el carbeno (Esquema 13), lo que facilita la entrada de nucleófilos.



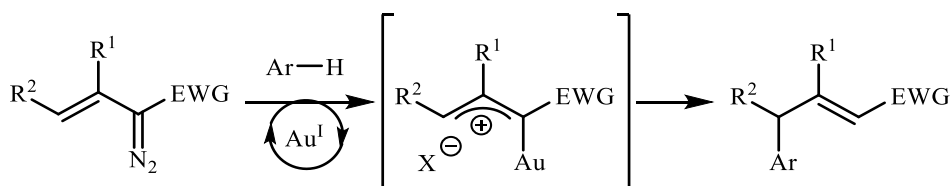
**Esquema 13.** Descomposición del diazocompuesto y ataque del nucleófilo a la posición vinílica.

Basándonos en los problemas que han mostrado las experiencias previas de funcionalización de ferrocenos (Apartado 1.3), nos planteamos reemplazar los arenos

utilizados anteriormente en nuestro grupo de investigación por el ferroceno. De esta manera, combinando la alta electrofilia del derivado carbénico con la elevada nucleofilia del ferroceno, se podrían preparar nuevos derivados de ferroceno funcionalizados, no accesibles así por otras vías.

### 3. Discusión de resultados

Como se indicó en la Introducción de esta Memoria, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente el acoplamiento catalizado por complejos de oro de diazoalquenos y diversos sustratos insaturados.<sup>[22]</sup> Estas reacciones implican probablemente la participación de un vinilcarbeno de oro intermedio con una acentuada electrofilia en la posición terminal. En particular, se ha encontrado que arenos con elevada densidad electrónica son capaces de reaccionar con diazoalquenos originando los correspondientes productos de arilación de la posición  $\gamma$  (Esquema 14). Como se comentó anteriormente, el empleo de ferroceno en este proceso podría permitir la síntesis de nuevos derivados funcionalizados de ferroceno.



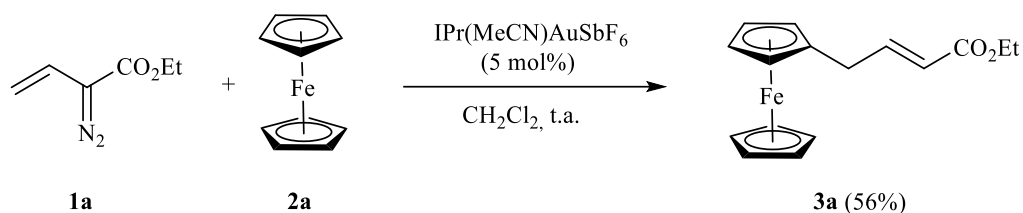
**Esquema 14.** Descomposición del diazocompuesto y ataque del nucleófilo a la posición vinílica.

#### 3.1 Síntesis de derivados funcionalizados de ferroceno por reacción de ferroceno con diazoalquenos en presencia de complejos de oro como catalizadores

Nuestro estudio se inició utilizando como sustratos modelo el diazoalqueno estructuralmente más sencillo (2-diazo-3-propenoato de etilo, **1a**) y el ferroceno (**2a**) en presencia de los catalizadores de oro que previamente habían proporcionado mejores resultados en procesos relacionados en nuestro grupo de investigación.

Así, cuando se llevó a cabo la reacción del diazoalqueno **1a** con un ligero exceso (4 equiv.) de ferroceno en presencia de cantidades catalíticas (5 mol%) del catalizador

$\text{IPr}(\text{MeCN})\text{AuSbF}_6$  en diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente se obtuvo el (*E*)-4-ferrocenil-2-buteniato de etilo (**3a**) como un aceite amarillento con un rendimiento del 56% tras purificación cromatográfica (Esquema 15).<sup>[23]</sup>

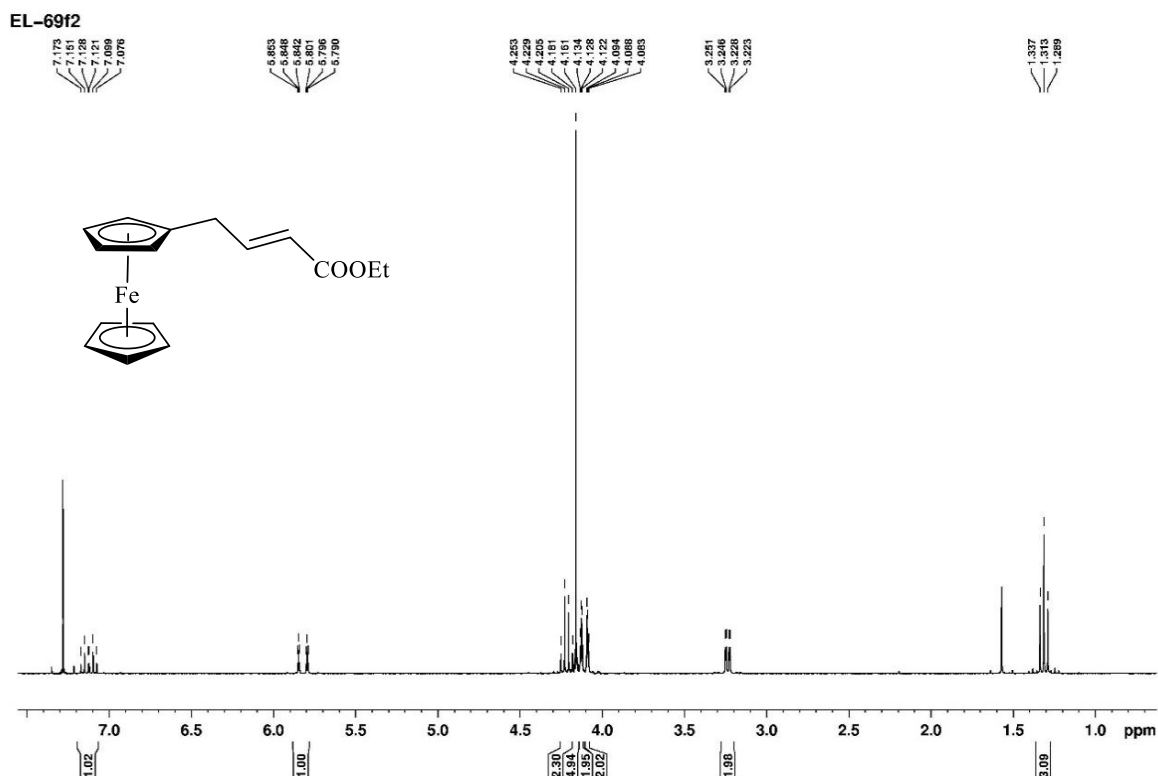


**Esquema 15.** Reacción entre el vinildiazocompuesto **1a** y ferroceno (**2a**), en presencia de un catalizador de Au(I).

La caracterización del producto se realizó mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

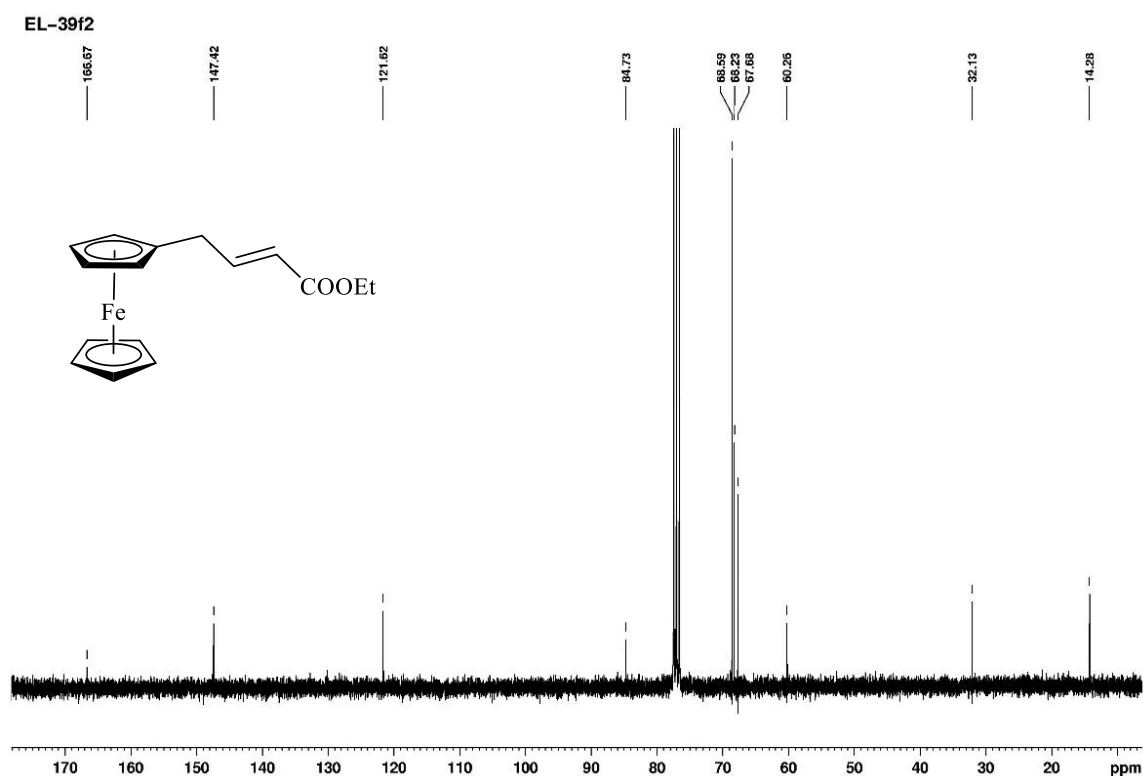
En el espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto **3a** (Figura 9) se observan como señales más representativas las siguientes: A 3.22 ppm aparece un doble doblete ( $J=6.9$  y  $1.5$  Hz) para 2H correspondiente al  $\text{CH}_2$  alílico. En la zona de  $^1\text{H}$  correspondientes al ferroceno aparecen 3 señales. Un singulete a 4.16 ppm para 5H, pertenecientes al anillo no sustituido y dos multipletes a 4.08-4.09 y 4.12-4.13 ppm para 2H cada uno, debidos a los hidrógenos equivalentes del anillo monosustituido.

Finalmente a 7.12 ppm aparece el protón vinílico como un triplete de dobletes ( $J=15.6$  y  $6.9$  Hz) y el protón en  $\alpha$  al carbonilo a 5.82 ppm también con la misma multiplicidad ( $J=15.6$  y  $1.5$  Hz).



**Figura 9.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **3a**.

En la Figura 10 se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **3a**. Como señales más representativas se observan: En la zona más apantallada una señal correspondiente al  $\text{CH}_2$  alílico a 35.2 ppm. Una señal de mayor intensidad a 69.0 ppm debida a los carbonos equivalentes del anillo no sustituido de ferroceno y dos señales a 68.1 y 68.6 ppm correspondientes a los carbonos equivalentes del anillo monosustituido. La señal que aparece en la misma zona a 85.1 ppm corresponde al carbono ipso. Por último los carbonos olefínicos aparecen a 122.0 y 147.8 ppm, perteneciendo al  $\text{C}_\alpha$  y al  $\text{C}_\beta$  respectivamente, debido al mayor desapantallamiento de la posición  $\beta$ .



**Figura 10.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del compuesto **3a**.

La preparación del derivado de ferroceno **3a** por reacción del diazoalqueno **1a** y ferroceno en un proceso catalizado por el complejo de oro presenta algunos aspectos a comentar:

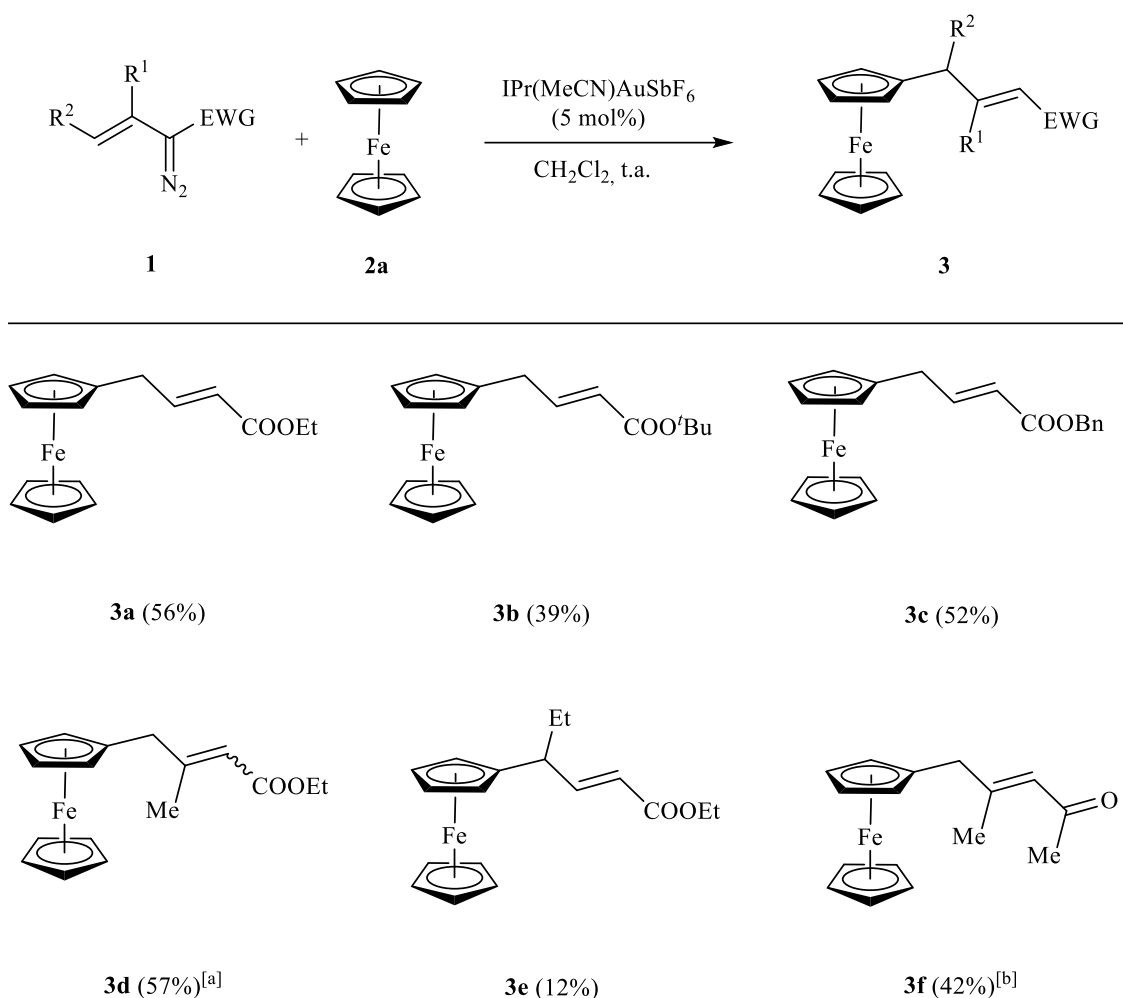
- La reacción transcurre con completa regioselectividad a través de la posición vinílica (carbono  $\gamma$  del diazocompuesto), no detectándose en el crudo de reacción productos de reacción derivados de la participación de la posición carbénica (carbono  $\alpha$ ).
- La reacción transcurre con total estereoselectividad. Del análisis del valor de la constante de acoplamiento entre los protones vinílicos ( $J^3 = 15.6$  Hz) se deduce que el estereoisómero obtenido en la reacción es *E*.
- En contraste con la situación observada en numerosos procesos de alquilación de Friedel-Crafts del ferroceno (véase Apartado 1.3), la reacción conduce de manera



exclusiva al producto de monoalquilación sin que se detecten en los espectros de RMN del crudo de reacción señales correspondientes a productos de polisustitución.

- d) Una búsqueda en Scifinder confirmó que, a pesar de su simplicidad estructural, el compuesto **3a** no estaba descrito en la bibliografía, por lo que se trata de un nuevo derivado funcionalizado del ferroceno.

Por todas estas razones nos propusimos estudiar el alcance de la reacción, extendiendo el estudio a diazoalquenos con diversos patrones de sustitución. Los resultados obtenidos en dicho estudio se recogen en el Esquema 16.



**Esquema 16.** Reacción general entre un vinildiazocompuesto **1** y ferroceno (**2a**), catalizada por Au. a) Se obtuvo el compuesto como mezcla de diastereoisómeros *E*

(38%) / *Z* (19%) b) En el crudo de reacción se observó (por  $^1\text{H}$ -RMN) una relación diastereoisomérica *E/Z* de 14:1.

Inicialmente se llevó a cabo la reacción con  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  y cambiando la sustitución en el EWG. Además de con el compuesto **1a**, se realizó la reacción con EWG =  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$  (**1b**) y  $\text{CO}_2\text{Bn}$  (**1c**), obteniéndose los resultados que se muestran en el Esquema 16.

Como se puede apreciar, la naturaleza del grupo éster no afecta de manera notable a la reacción, generándose de nuevo de manera diastereoselectiva el isómero *E* con rendimientos moderados.

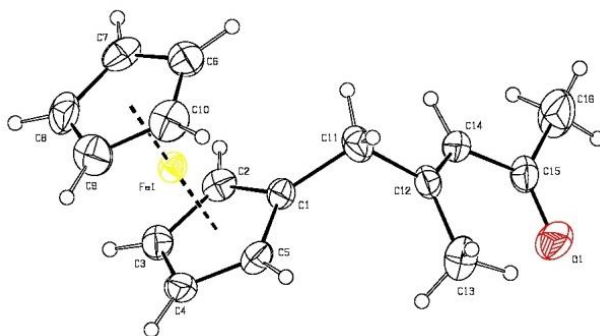
A continuación se introdujo un sustituyente en la posición  $\alpha$  al grupo éster (**2d**,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ) donde también se obtuvo el producto de monosustitución **3d**. A diferencia de los diazocompuestos **1a-c**, la sustitución en  $\alpha$  produce mezclas de diastereoisómeros, fácilmente separables por cromatografía de columna. Como se puede observar, la presencia de un sustituyente  $\text{R}^1$  permite que la reacción siga teniendo lugar con rendimientos comparables a la situación anterior.

La estereoquímica de estos productos se determinó por experimentos mono- y bidimensionales de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOESY) [véase Apéndice de Espectros].

Se introdujo otro grado de sustitución en la posición del  $\text{C}_\beta$  (**2e**,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ), en donde la reacción requirió condiciones más drásticas, un calentamiento a  $50^\circ\text{C}$  en DCE durante 10 h. El resultado fue el producto de alquilación pero con un rendimiento muy bajo. Este hecho demuestra que la sustitución en la posición  $\gamma$  del diazocompuesto dificulta notablemente el curso de la reacción.

Por último se comprobó que la reacción también puede llevarse a cabo con grupos estabilizantes distintos al grupo éster, como fue el caso de la cetona **3f**. La reacción también condujo a mezclas de diastereoisómeros separables por cromatografía de columna (*E/Z* 14:1 según el crudo de reacción  $^1\text{H}$ -RMN) y con un rendimiento algo menor que en el caso del éster como grupo estabilizante.

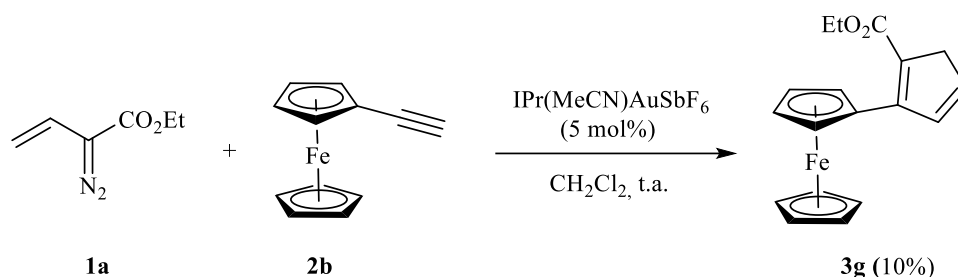
La estereoquímica del diastereoisómero mayoritario se determinó por experimentos mono- y bidimensionales de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOESY) [véase Apéndice de Espectros]. Adicionalmente, la estructura del compuesto (*E*)-**3f** se confirmó de forma inequívoca mediante un estudio de difracción de rayos X (Figura 11).



**Figura 11.** Estructura del compuesto (*E*)-**3f** en estado sólido.

Una vez analizada la influencia de la estructura del diazoalqueno en el proceso de acoplamiento, se intentó extender el estudio a derivados sustituidos de ferroceno. Hasta el momento, los resultados obtenidos no han sido muy positivos ya que tanto con ferrocenos sustituidos con grupos dadores de electrones ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) como con grupos aceptores ( $\text{CHO}$ ,  $\text{COCH}_3$ ) la reacción condujo a mezclas complejas de productos.

Una mención especial merece el resultado obtenido con el alquínilferroceno (**2b**). En este caso el producto aislado no fue el esperado (el resultante de la alquilación de Friedel-Crafts) sino el compuesto **3g** resultante de una ciclación formal [3+2] del vinildiazocompuesto y el alquino (Esquema 17).<sup>[24]</sup>

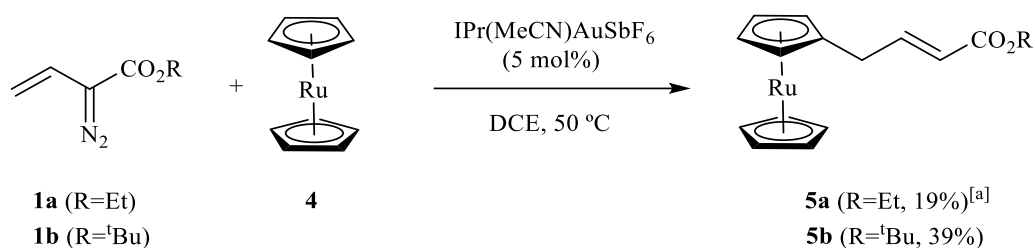


**Esquema 17.** Reacción entre vinildiazocompuesto **1a** y alquinilferroceno (**2b**) en presencia de un catalizador de Au(I).

### 3.2 Síntesis de derivados funcionalizados de rutenoceno por reacción de rutenoceno con diazoalquenos en presencia de complejos de oro como catalizadores

Conocido el alcance de la reacción tanto para los diazocompuestos como para los ferrocenos sustituidos, nos propusimos extender el proceso al rutenoceno (Esquema 18). La menor reactividad del rutenoceno respecto al ferroceno en reacciones de sustitución electrófila está bien documentada en la bibliografía.<sup>[25]</sup> En consecuencia, la preparación de derivados funcionalizados de rutenoceno requirió condiciones de reacción más vigorosas que las empleadas en el caso de los análogos de ferroceno. En este estudio se emplearon los diazoalquenos **1a** y **1b**.

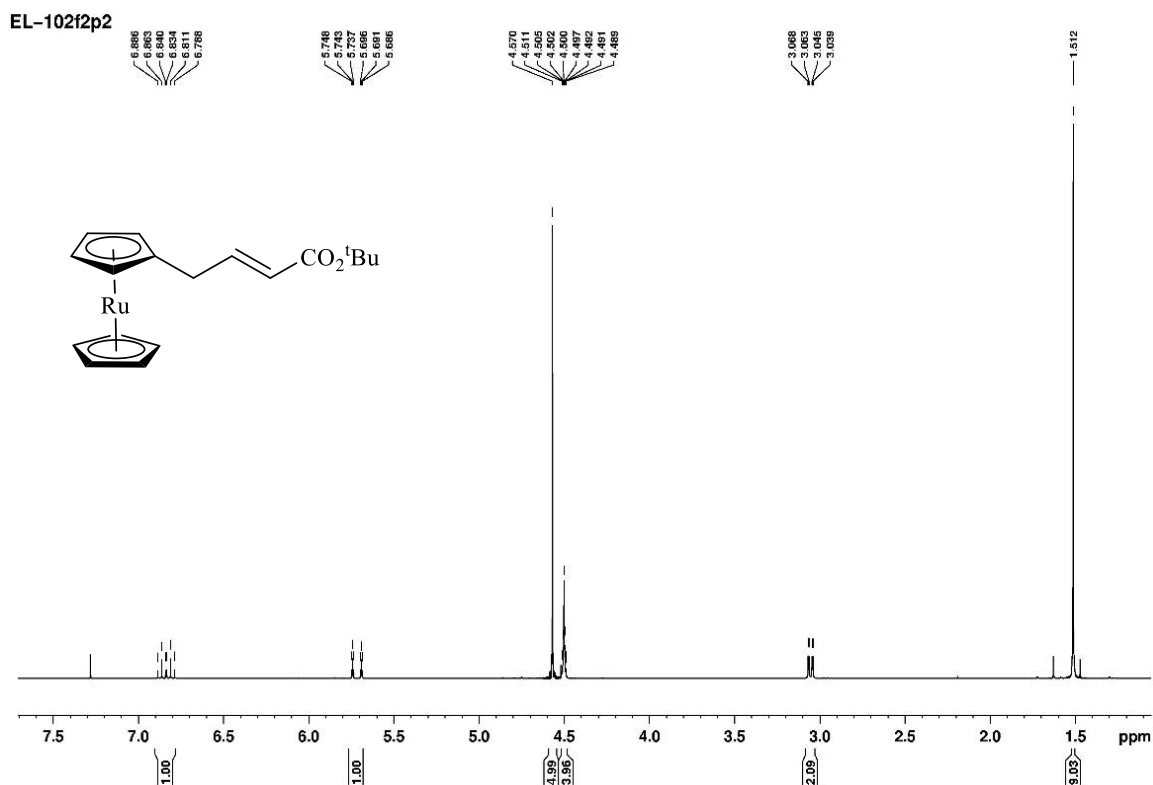
A una disolución del vinildiazocompuesto **1a** en DCE, se añade un ligero exceso de rutenoceno (**4**, 4 equiv.) y el catalizador IPr(MeCN)AuSbF<sub>6</sub> (5 mol%). Se calienta la mezcla a 50 °C durante 12 horas y en atmósfera de Ar. El producto se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto (*E*)-4-rutenocenil-2-butenato de etilo (**5b**) como un sólido incoloro con un 19% de rendimiento.



**Esquema 18.** Reacción entre un vinildiazocompuesto (**1a**, **1b**) con rutenoceno (**4**) en presencia de un catalizador de Au(I). a) El rendimiento del producto **5a** es tras 3 columnas cromatográficas, debido a la dificultad de separación del rutenoceno en exceso.

La misma metodología para la preparación del compuesto **5a**, permitió acceder al producto **5b**. La caracterización de estos compuestos se llevó a cabo mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

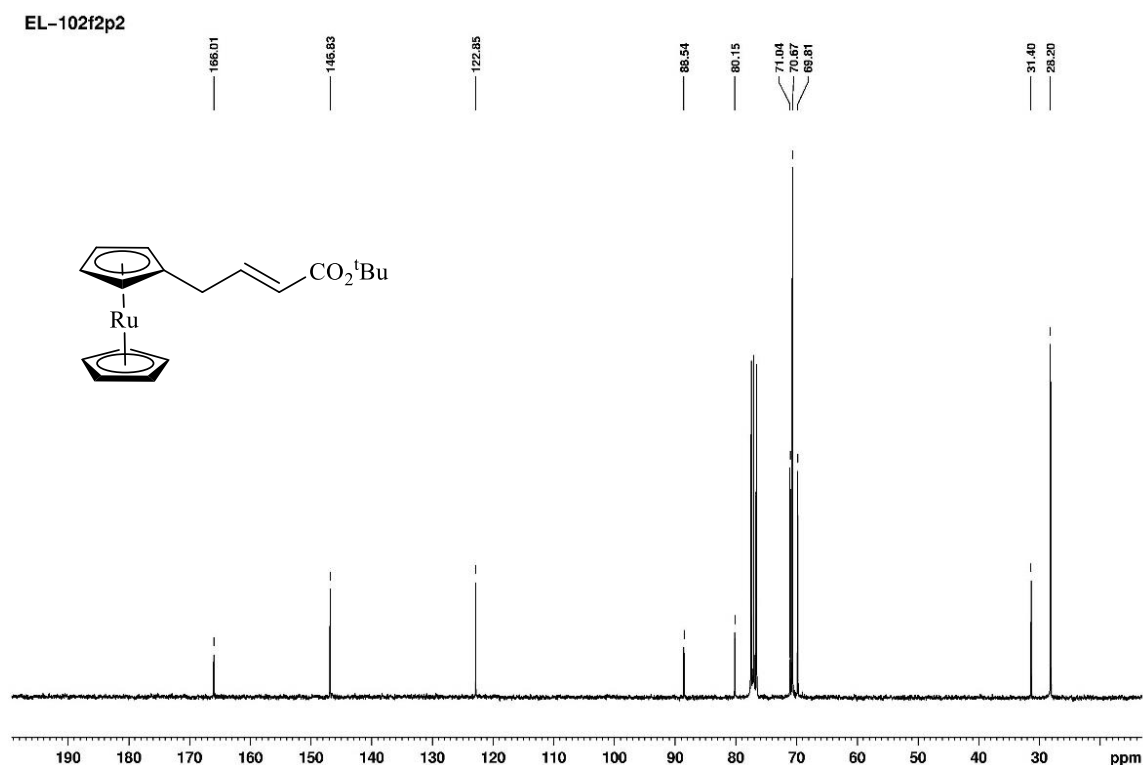
Así, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **5b** (Figura 12) se observan como señales más características un doble doblete ( $J= 6.9$  y  $1.8$  Hz) a  $3.05$  ppm que integra para  $2\text{H}$ , debido al  $\text{CH}_2$  alílico. El triplete de dobletes ( $J= 15.6$  y  $1.5$  Hz) a  $5.72$  ppm y el otro triplete de dobletes ( $J= 15.6$  y  $6.9$  Hz) a  $6.84$  ppm son por analogía al compuesto **3a** (Figura 9), los protones del  $\text{C}_\alpha$  y  $\text{C}_\beta$  del doble enlace respectivamente. El singulete que integra para  $5\text{H}$  a  $4.57$  ppm corresponde a los hidrógenos del anillo no sustituido, mientras que el multiplete a  $4.49\text{-}4.51$  ppm para  $4\text{H}$ , es debido a los protones del anillo monosustituido por equivalencia accidental.



**Figura 12.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **5b**.

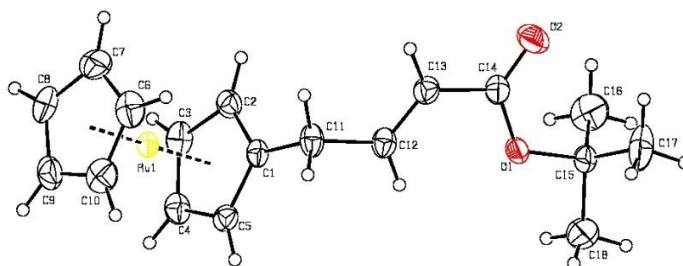
En la Figura 13 se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **5b**. Entre las señales más representativas se observan: El  $\text{CH}_2$  alílico a 31.4 ppm, las señales de los carbonos olefínicos a 146.8 y 122.9 ppm perteneciendo al  $\text{C}_\beta$  y al  $\text{C}_\alpha$  respectivamente.

En la zona del rutenoceno se distingue una señal a 70.7 ppm para los CH del anillo no sustituido, y otras 2 señales a 71.0 y 69.8 ppm pertenecientes a los CH del anillo monoalquilado. Por último a 80.2 ppm aparece la señal para el  $\text{C}_{\text{ipso}}$  del rutenoceno.



**Figura 13.**  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **5b**.

Al igual que en el caso de la preparación de los derivados de ferroceno, la reacción de acoplamiento con el rutenoceno transcurre con total regio- (participación exclusiva de la posición vinílica del diazoalqueno) y estereoselectividad (formación exclusiva del isómero *E*). La estructura del compuesto **5b** se pudo confirmar de forma inequívoca mediante una estructura de difracción de rayos X (Figura 14).



**Figura 14.** Estructura del compuesto **5b** en estado sólido.

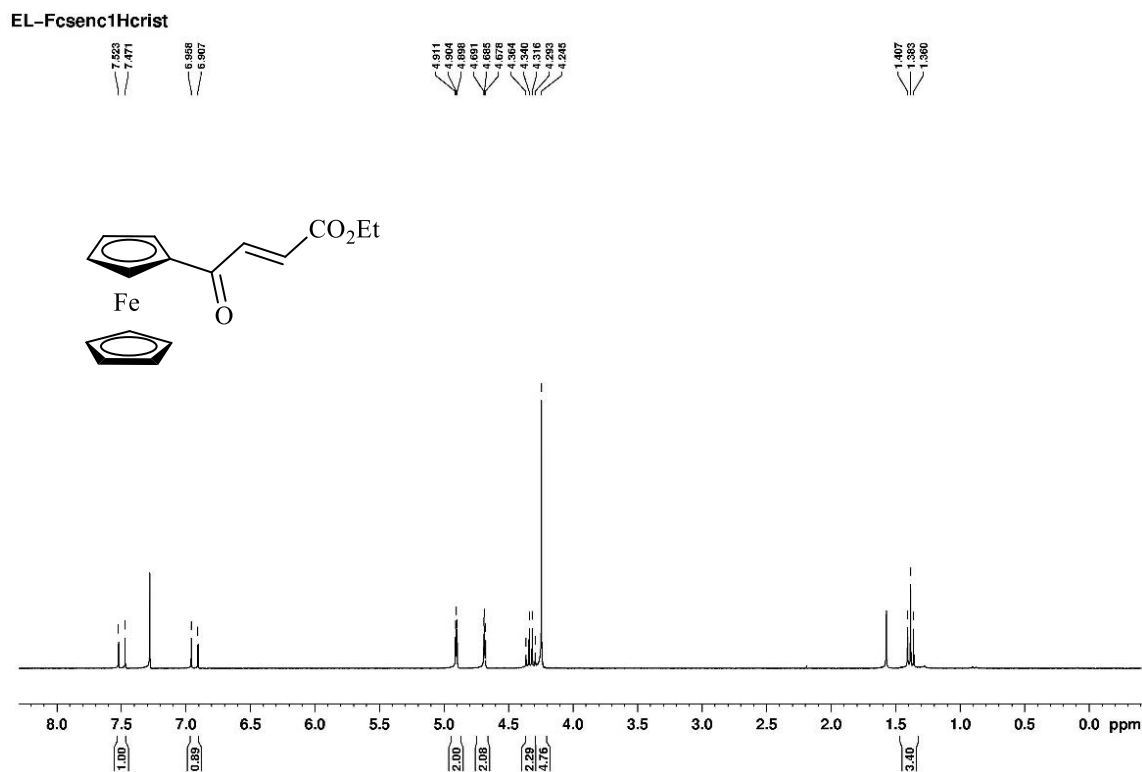
### 3.3 Reacción de oxidación aeróbica de los derivados de ferroceno adsorbidos en silica gel

En la purificación por cromatografía del ferroceno funcionalizado **3a**, cuya preparación se recoge en el Apartado 3.1 de la presente Memoria, observamos que en ocasiones, junto con las bandas correspondientes al exceso de ferroceno y el producto esperado, aparecía una tercera banda de color violeta correspondiente a un producto más polar que los anteriormente mencionados. Este subproducto que se obtenía en cantidades variables fue identificado como (*E*)-4-ferrocenil-4-oxo-2-butenato de etilo demostrando que se había producido una oxidación alílica.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 15) se observa, en comparación con el  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto de partida (**3a**, Figura 9), un desapantallamiento notable de los protones del doble enlace. El  $\text{C}_\alpha$  aparece ahora como doblete ( $J= 15.6$  Hz) a 6.93 ppm y el  $\text{C}_\beta$  también como doblete ( $J= 15.6$  Hz) a 7.50 ppm. En cuanto a los protones del ferroceno se sigue observando un singulete para el anillo no sustituido a 4.25 ppm y una variación importante en el desplazamiento químico de los protones del anillo monosustituido (lo que indica la presencia de un grupo unido al ferroceno con importante efecto aceptor), apareciendo como multipletes a 4.69-4.69 y 4.90-4.91 ppm.

La ausencia del  $\text{CH}_2$  a 3.22 ppm, así como la variación en las constantes de acoplamiento y el desapantallamiento de los protones, permiten confirmar la oxidación del compuesto.

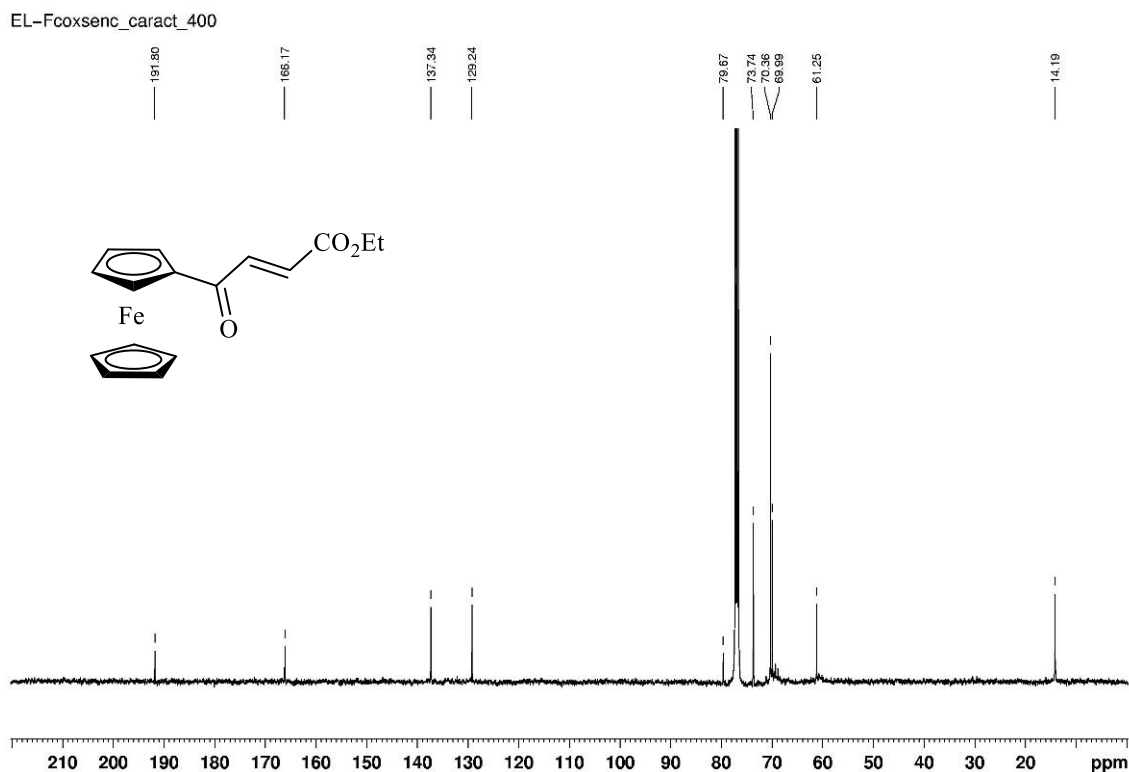




**Figura 15.**  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **6a**.

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **6a** se muestra en la Figura 16, observándose como señales más características las siguientes: En la zona del ferroceno los carbonos del anillo monoalquilado también aparecen desapantallados, a 70.0 y 73.7 ppm. El  $\text{C}_{\text{ipso}}$  aparece a 79.7 ppm y a 70.4 ppm la señal correspondiente a los 5 CH equivalentes, debida a su mayor intensidad. Los protones olefínicos se observan a 129.2 y 137.3 ppm, siendo el  $\text{C}_\alpha$  y  $\text{C}_\beta$  respectivamente.

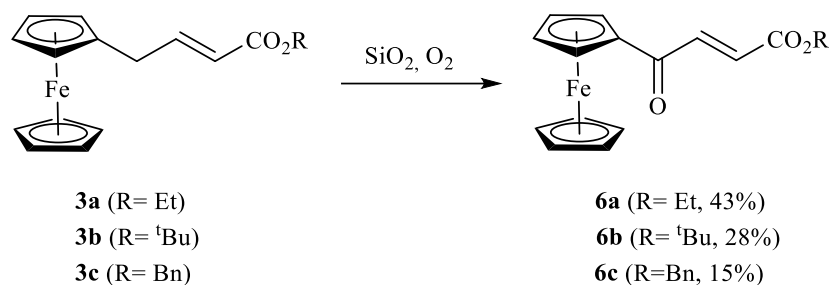
De nuevo la desaparición del  $\text{CH}_2$  a 32.1 ppm del compuesto de partida **3a** (Figura 10) y la aparición del carbonilo a 191.8 ppm confirma su oxidación.



**Figura 16.** <sup>13</sup>C-RMN del compuesto **6a**.

Dado que en los espectros de RMN del crudo de la reacción no se detectaban señales asignables a este compuesto se puede concluir que dicha transformación en el producto oxidado debería de tener lugar durante el proceso cromatográfico. Diversos experimentos de control permitieron determinar que el complejo de oro no juega ningún papel en este proceso y que por el contrario la adsorción en sílica gel es un factor determinante en el mismo. Para alcanzar esta conclusión fue importante la observación de que muestras del ferroceno **3a** adsorbidas en sílica gel experimentaban un cambio de color inmediato (de naranja a violeta) cuando se ponían en contacto con aire. Estudios posteriores demostraron que la reacción de oxidación tiene lugar con más eficiencia cuando se utiliza una atmósfera de oxígeno en vez de aire. De esta manera se pueden obtener rendimientos reproducibles cercanos al 50% para el compuesto de oxidación. (Esquema 19).

Para llevar a cabo esta transformación se disuelve el compuesto **3a** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añade SiO<sub>2</sub> en exceso. Se elimina el disolvente a vacío produciendo la adsorción del sustrato y se pone a agitación en atmósfera de O<sub>2</sub> durante 3 días. Tras filtración en celita, se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose un aceite violeta con un 43% de rendimiento.



**Esquema 19.** Oxidación con SiO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> de la posición alílica.

La oxidación de los derivados de ferroceno **3b** y **3c** se llevó a cabo de la misma manera, si bien en estos casos los rendimientos fueron sensiblemente inferiores.

Aunque aún es prematuro realizar una propuesta mecanística sólida que justifique la formación de los productos **6a-c** muy probablemente esta transformación requiera la participación de un catión ferricinio intermedio. Aunque las propiedades del ferroceno adsorbido en silica gel han sido muy poco estudiadas, en la bibliografía se ha descrito la fácil oxidación del ferroceno cuando se adsorbe en silica gel y se pone en contacto con el aire.<sup>[26,27]</sup> En nuestro caso la presencia de una cadena lateral pudiera facilitar el proceso. En un futuro próximo se pretende retomar el estudio de este interesante proceso que permita determinar las implicaciones tanto mecanísticas como sintéticas del mismo.

Mediante el mismo procedimiento se intentó realizar la oxidación para un compuesto de rutenoceno (**5a**). En este caso la oxidación fue mucho menos favorable, transcurriendo con un rendimiento muy bajo (9%, determinado por RMN). Este hecho avalaría la participación del ion ferricinio en el proceso anteriormente descrito ya que la

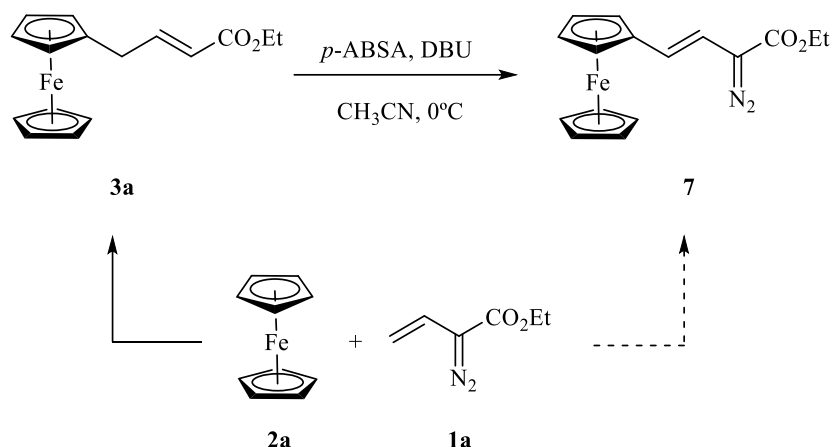
mayor dificultad de oxidación del rutenoceno en comparación al ferroceno está bien documentada en la bibliografía.<sup>[28]</sup>

### 3.4 Transferencia del grupo diazo a un derivado de ferroceno

Dado el interés de nuestro grupo de investigación en la química de los vinildiazocompuestos, nos propusimos estudiar la transformación de alguno de los derivados de ferroceno preparados en el correspondiente diazoalqueno, mediante una reacción de transferencia del grupo diazo.<sup>[29]</sup>

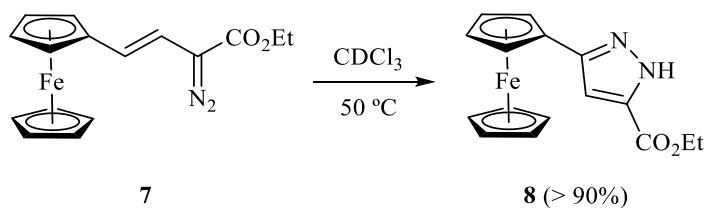
Para comprobar la viabilidad del proceso se seleccionó el ferroceno **3a** como sustrato de partida y 4-acetamidobenzensulfonilazida (*p*-ABSA) como reactivo de transferencia del grupo diazo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecan-7-eno (DBU) como base (Esquema 20). Se escogió acetonitrilo como disolvente según las condiciones descritas en la bibliografía.

Tras 4 horas de reacción a 0 °C se pudo aislar el diazoalqueno **7** como un aceite anaranjado con un rendimiento del 56% tras purificación cromatográfica. Dado que, como se comentó en la Sección 3.1 el compuesto **3a** se obtiene a partir de ferroceno y el diazoalqueno **1a**, el proceso global que se recoge en el Esquema 20 supone una olefinación formal del ferroceno en dos pasos de reacción.<sup>[30]</sup>



**Esquema 20.** Tráferencia del grupo diazo al compuesto **3a**.

Debido a la extraordinaria versatilidad mostrada por los diazoalquenos en los últimos años en Síntesis Orgánica, el nuevo diazoalqueno **7** puede ser un sustrato de partida conveniente en la preparación de una amplia gama de ferrocenos funcionalizados. Para ilustrar este potencial se llevó a cabo un experimento preliminar consistente en el tratamiento térmico del diazoalqueno **7**. Así, el calentamiento a 50 °C de una disolución de dicho diazoalqueno en cloroformo deuterado condujo al pirazol **8** con un rendimiento prácticamente cuantitativo (Esquema 21).



**Esquema 21.** Calentamiento a 50 °C del diazoalqueno **7**.

En un futuro próximo se pretende explorar la reactividad de este diazoalqueno frente a diversos sustratos insaturados de cara a la obtención de nuevas familias de ferrocenos funcionalizados de interés farmacológico.

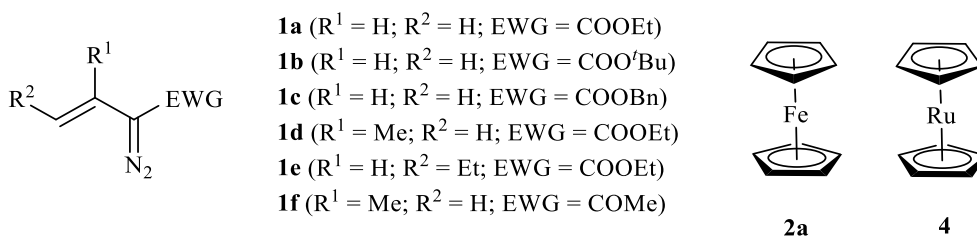


## 4. Parte experimental

### 4.1 Consideraciones generales

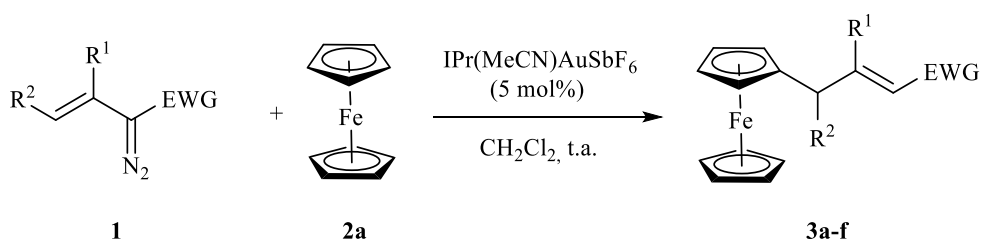
Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar utilizando técnicas estándar de Schlenck. El diclorometano y 1,2-dicloroetano fueron destilados utilizando  $\text{CaH}_2$  como agente deshidratante. Los disolventes utilizados en la cromatografía de columna (hexano y acetato de etilo), fueron obtenidos de manera comercial y utilizados sin purificación previa. La evolución de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (TLC), en placas de gel de sílice 60 con indicador  $\text{F}_{254}$  sobre soporte de aluminio. La cromatografía de columna se llevó a cabo sobre sílica gel (230-240 mesh). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (300, 400 MHz) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (75.5, 100 MHz) se llevaron a cabo a temperatura ambiente en  $\text{CDCl}_3$  en instrumentos Bruker DPX-300, Bruker AVANCE-300 MHz y 400 MHz. Los desplazamientos químicos están en unidades de ppm referidos al TMS ( $^1\text{H}$ , 0.0 ppm) o al  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$ , 77.0 ppm). Las multiplicidades de carbono fueron asignadas por técnicas DEPT. Los experimentos 2D RMN fueron realizados en un Bruker AVANCE-400 MHz.

Este estudio fue llevado a cabo utilizando vinildiazoacetatos **1a-f** y metallocenos **2** y **4** (Figura 17). Los vinildiazoacetatos **1a-f** fueron preparados de acuerdo a los procedimientos descritos en la literatura.<sup>[31]</sup> El catalizador  $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$  también fue preparado de acuerdo a los procedimientos de la literatura.<sup>[32]</sup> El resto de reactivos utilizados en el trabajo fueron adquiridos de manera comercial con el mayor grado de pureza posible y utilizados sin purificación.



**Figura 17.** Materiales de partida utilizados en este trabajo.

#### 4.2 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 3a-f



**Esquema 22.** Reacción entre el vinildiazocompuesto **1** y ferroceno (**2a**), en presencia de un catalizador de Au(I).

A una disolución del vinildiazocompuesto **1** (0.5 mmol) y ferroceno (**2a**) (370 mg, 2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) se añade el catalizador  $\text{IPrAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$  (21.6 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) . La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del diazocompuesto (TLC: 4-12 h). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el compuesto por cromatografía flash de columna. La elución con hexano/acetato de etilo (10:1) produce 2 bandas mayoritarias. La primera es una banda naranja correspondiente al ferroceno que ha quedado sin reaccionar y la segunda debida a los derivados funcionalizados de ferroceno **3**, con un color amarillento. En algunos casos se observa una tercera banda violeta, correspondiente al producto de oxidación **6**.

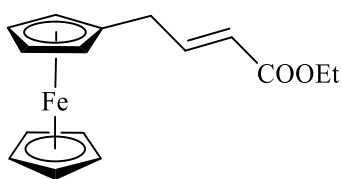
En el caso del vinildiazocompuesto **1e** (EWG = COOEt,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$ ) la reacción se realizó en DCE (5 mL) a 50 °C.



### 4.3 Caracterización de los compuestos 3a-f

#### (*E*)-4-ferrocenil-2-butenolato de etilo (3a)

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1a** (70.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **3a** (83.6 mg, 56%).

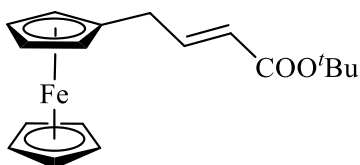


**3a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.23 (dd,  $J = 6.9$  y 1.5 Hz, 2H), 4.08-4.09 (m, 2H), 4.12-4.13 (m, 2H), 4.16 (s, 5H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.82 (td,  $J = 15.6$  y 1.5 Hz, 1H), 7.12 (td,  $J = 15.6$  y 6.9 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (CH), 68.6 (CH), 69.0 (CH), 85.1 (C), 122.0 (CH), 147.8 (CH), 167.0 (C).

#### (*E*)-4-ferrocenil-2-butenolato de *tert*-butilo (3b)

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1b** (84.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **3b** (63.6 mg, 39%).



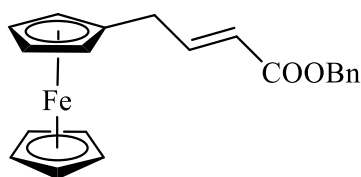
**3b**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.51 (s, 9H), 3.20 (dd,  $J = 6.6$  y 1.5 Hz, 2H), 4.09-4.10 (m, 2H), 4.12-4.13 (m, 2H), 4.16 (s, 5H), 5.74 (td,  $J = 15.6$  y 1.5 Hz, 1H), 7.02 (td,  $J = 15.6$  y 6.6

Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz): 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 67.7 ( $\text{CH}$ ), 68.3 ( $\text{CH}$ ), 68.6 ( $\text{CH}$ ), 80.2 (C), 85.1 (C), 123.3 ( $\text{CH}$ ), 146.2 ( $\text{CH}$ ), 166.0 (C).

#### **(E)-4-ferrocenil-2-butenato de bencilo (3c)**

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1c** (101.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **3c** (93.6 mg, 52%).



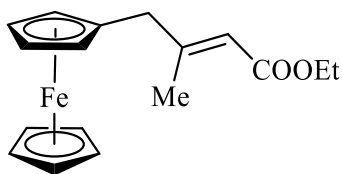
**3c**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz): 3.27 (dd,  $J = 6.9$  y  $1.5$  Hz, 2H), 4.10-4.12 (m, 2H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.18 (s, 5H), 5.24 (s, 2H), 5.91 (td,  $J = 15.3$  y  $1.5$  Hz, 1H), 7.22 (td,  $J = 15.3$  y  $6.9$  Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz): 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.8 ( $\text{CH}$ ), 68.3 ( $\text{CH}$ ), 68.7 ( $\text{CH}$ ), 84.6 (C), 121.3 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ), 136.1 (C), 148.2 ( $\text{CH}$ ), 166.4 (C).

#### **4-ferrocenil-3-metil-2-butenato de etilo (3d)**

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1d** (77.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó los compuestos (*E*)-**3d** (36.6 mg, 38%) y (*Z*)-**3d** (17.2 mg, 19%).

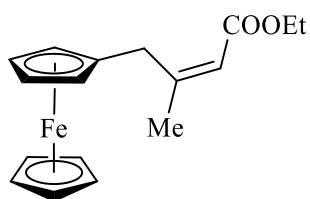
#### **(E)-4-ferrocenil-3-metil-2-butenato de etilo**



**(E)-3d**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz): 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 4.09-4.14 (m, 11H), 5.55 (s, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 67.8 (CH), 68.7 (CH), 69.1 (CH), 84.4 (C), 115.9 (CH), 159.0 (C), 166.9 (C).

**(Z)-4-ferrocenil-3-metil-2-butenato de etilo**

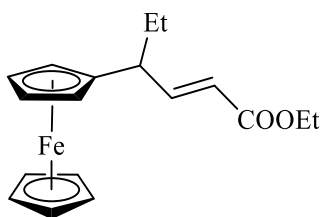


(Z)-3d

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz): 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.057-4.061 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 9H), 5.60 (s, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH), 68.7 (CH), 69.0 (CH), 86.0 (C), 115.7 (CH), 158.6 (C), 166.4 (C).

**(E)-4-ferrocenil-2-hexenoato de etilo (3e)**

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1e** (84.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **3e** (10.6 mg, 12%).



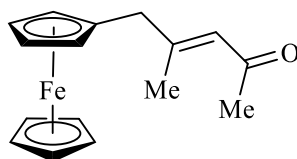
3e

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.50-1.82 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.12-4.13 (m, 2H), 4.14 (s, 5H), 4.20 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.85 (dd,  $J = 15.5$  y 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 15.5$  y 9.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR**

(100 MHz): 12.2 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH), 67.2 (CH), 67.3 (CH), 67.6 (CH), 68.6 (CH), 90.5 (C), 120.5 (CH), 151.5 (CH), 166.6 (C).

#### (*E*)-5-ferrocenil-4-metil-3-penten-2-ona (**3f**)

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1f** (62.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **3f** (21.0 mg, 42%).



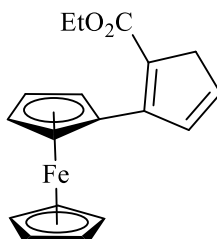
(*E*)-**3f**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 2.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 5.94 (s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 19.4 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 67.8 (CH), 68.7 (CH), 69.1 (CH), 84.4 (C), 123.6 (CH), 157.5 (C), 199.1 (C).

#### 2-ferrocenil-1,3-ciclopentadienil-2-carboxilato de etilo (**3g**)

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1a** (70.1 mg) y el alquinil ferroceno (**2b**). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **3g** (16.1 mg, 10%).



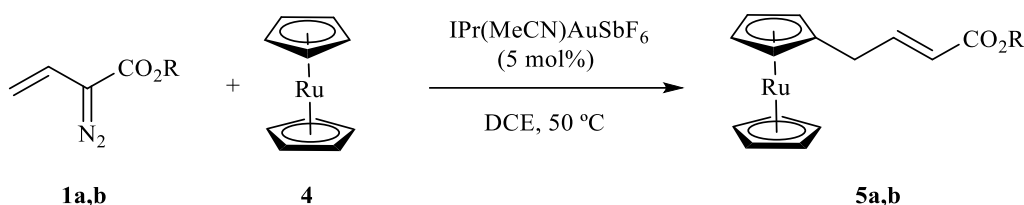
**3g**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 3.46 (t, *J*=1.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 5H), 4.24 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 4.40 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 4.90 (t, *J*=1.8 Hz, 2H), 6.61 (dt, *J*= 5.4 y 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dt, *J*= 5.4 y 1.2 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>),

59.6 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH), 69.7 (CH), 70.8 (CH), 77.2 (C), 126.3 (C), 136.5 (CH), 136.7 (CH), 153.7 (C), 164.9 (C).

#### 4.4 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de rutenoceno 5a,b



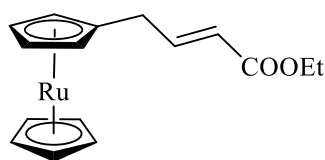
**Esquema 23.** Reacción entre un vinildiazocompuesto (**1a**, **1b**) con rutenoceno (**4**) en presencia de un catalizador de Au(I).

A una disolución del vinildiazocompuesto **1** (0.5 mmol) y rutenoceno (**4**) (460 mg, 2 mmol) en DCE (5 mL), se añade el catalizador IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol, 5 mol%). Se agita la mezcla de reacción a 50 °C hasta la desaparición del diazocompuesto (TLC: 4-12 h). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto por cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo 100:1) para obtener los derivados de rutenoceno **5a**, **b**.

#### 4.5 Caracterización de los compuestos 5a, b

##### (*E*)-4-rutenocenil-2-butenato de etilo (**5a**)

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1a** (70.1 mg). La purificación tras 3 columnas cromatográficas proporcionó el compuesto **5a** (32.6 mg, 19%).

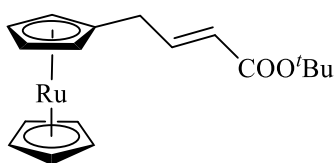


**5a**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.09 (dd,  $J = 7.2$  y 1.5 Hz, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.57 (s, 5H), 5.80 (td,  $J = 15.6$  y 1.5 Hz, 1H), 6.95 (td,  $J = 15.6$  y 6.9 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 69.8 (CH), 70.7 (CH), 71.0 (CH), 88.2 (C), 121.0 (CH), 148.0 (CH), 166.7 (C).

#### **(*E*)-4-rutenoceníl-2-butenato de *tert*-butilo (5b)**

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1b** (84.1 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **5b** (72.4 mg, 39%).



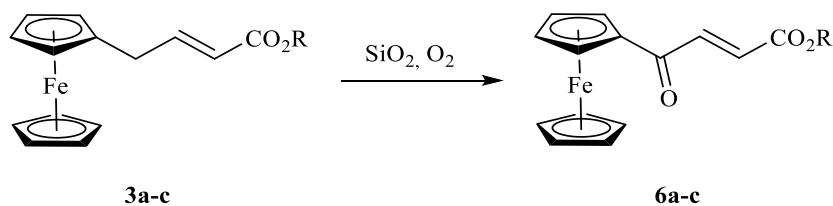
**5b**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.51 (s, 9H), 3.05 (dd,  $J = 6.9$  y 1.8 Hz, 2H), 4.49-4.51 (m, 4H), 4.57 (s, 5H), 5.72 (td,  $J = 15.6$  y 1.5 Hz, 1H), 6.84 (td,  $J = 15.6$  y 6.9 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 28.2 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 69.8 (CH), 70.7 (CH), 71.0 (CH), 80.1 (C), 88.5 (C), 122.8 (CH), 146.8 (CH), 166.0 (C).

#### **4.6 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de ferroceno 6a-c**

Se añade el compuesto **3a** (28.6 mg, 0.096 mmol) a un Schlenk con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y un exceso de SiO<sub>2</sub> (1.8 g, 30 mmol). Se elimina el disolvente a presión reducida para adsorber el sustrato en la silica gel. Se agita durante 3 días bajo atmósfera de O<sub>2</sub> y se

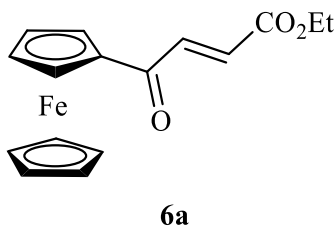
purifica el producto por cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo 5:1) para obtener los derivados de ferroceno **6a-c**.



**Esquema 24.** Oxidación aeróbica con SiO<sub>2</sub> de la posición alílica.

**(*E*)-4-ferrocenil-4-oxo-2-butenato de etilo (6a)**

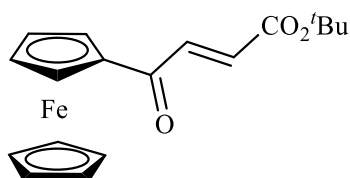
Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1a** (28.6 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **6a** (12.9 mg, 43%).



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.25 (s, 5H), 4.33 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.68-4.69 (m, 2H), 4.90-4.91 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 15.6$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H);  
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 70.0 (CH), 70.4 (CH), 73.7 (CH), 79.7 (C), 129.2 (CH), 137.3 (CH), 166.2 (C), 191.8 (C).

**(*E*)-4-ferrocenil-4-oxo-2-butenato de *tert*-butilo (6b)**

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1b** (24.2 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **6b** (7.1 mg, 28%).

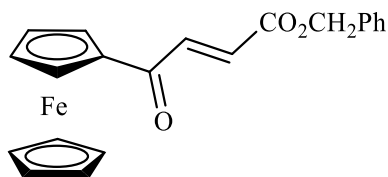


**6b**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.57 (s, 9H), 4.24 (s, 5H), 4.66-4.68 (m, 2H), 4.89-4.90 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 28.1 (CH<sub>3</sub>), 70.0 (CH), 70.3 (CH), 73.6 (CH), 79.7 (C), 81.7 (C), 131.3 (CH), 136.5 (CH), 165.4 (C), 192.1 (C).

#### **(*E*)-4-ferrocenil-4-oxo-2-butenato de bencilo (6c)**

Se siguió el procedimiento general utilizando el vinildiazocompuesto **1c** (94.2 mg). La purificación por columna cromatográfica proporcionó el compuesto **6c** (14.7 mg, 15%).



**6c**

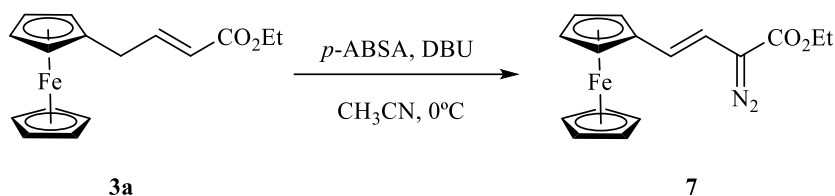
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 4.24 (s, 5H), 4.68-4.70 (m, 2H), 4.89-4.90 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.98 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 5H), 7.53 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 67.0 (CH<sub>2</sub>), 70.0 (CH), 70.4 (CH), 73.8 (CH), 79.6 (C), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 135.5 (C), 137.8 (CH), 166.0 (C), 191.7 (C).

### **4.7 Procedimiento general para la síntesis del compuesto de ferroceno 7**

A una disolución de 4-acetamidobenzensulfonilazida (151 mg, 0.63 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (2 mL) a 0° C, se añade el compuesto **3a** (150 mg, 0.5 mmol). Se añade lentamente la DBU (90 µL) y se deja a agitación durante 4 horas. La capa orgánica se

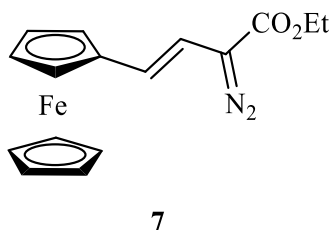


extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) y Brine (5 mL). El producto se purifica por cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo 10:1) para obtener el derivado **7** (91.4 mg, 56%).



**Esquema 25.** Trasferencia del grupo diazo al compuesto **3a**.

#### (E)-2-diazo-4-ferrocenil-3-butenato de etilo

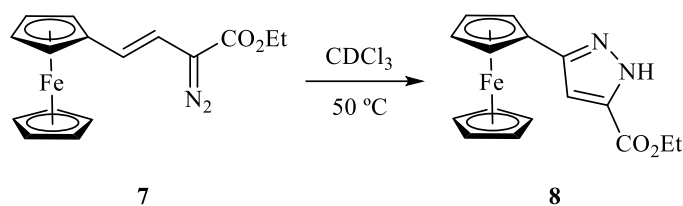


**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.13 (s, 5H), 4.24-4.25 (m, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.36-4.37 (m, 2H), 5.96 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH), 68.8 (CH), 69.3 (CH), 83.5 (C), 107.6 (CH), 121.4 (CH), 165.5 (C).

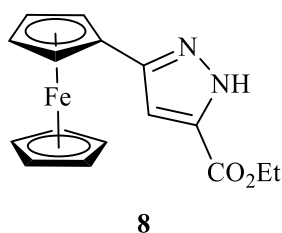
#### 4.8 Procedimiento general para la síntesis del compuesto de ferroceno **8**

Se calienta el compuesto **7** en CDCl<sub>3</sub> a 50° C durante 3 horas. El producto se recrystaliza en EtOH, generando el derivado de ferroceno **8** con rendimiento cuantitativo.



**Esquema 26.** Calentamiento a 50 °C del diazoalqueno **7**.

### 3-ferrocenil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



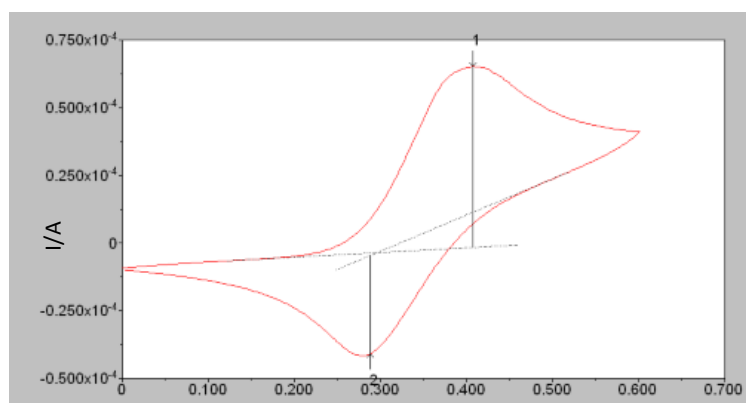
Los datos de RMN del compuesto **8** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>[12]</sup>

### 4.9 Estudio de voltamperometría cíclica para el derivado funcionalizado de ferroceno **3a**

Se prepara una pasta de carbono (grafito + silicona) a la que se incorpora aproximadamente un 3% de compuesto puro disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se traslada a un mortero donde se deja secar, para posterior homogenización. Se introduce la pasta en un electrodo y se realiza un barrido cíclico entre 0 y +0.6 V (vs  $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KNO}_3$ ) a 100 mV/s. El medio utilizado fue una disolución salina de fosfatos (PBS).

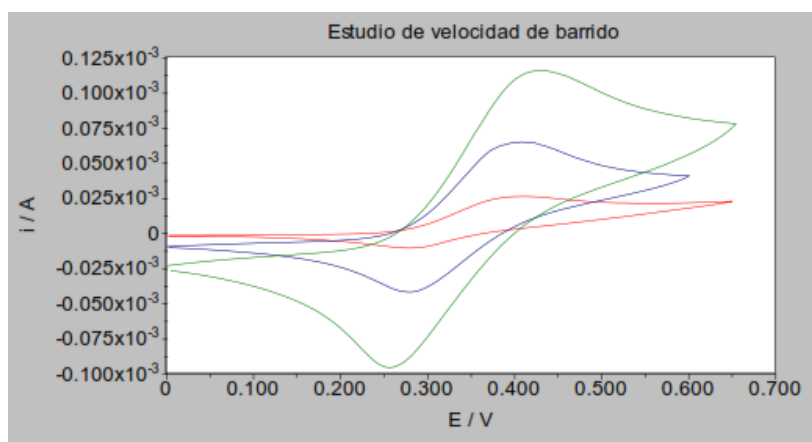
Como se puede ver en la Figura 18, se observa un proceso redox a potenciales muy similares a los esperados para el proceso redox del  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{+3}$ .<sup>[28]</sup> La intensidad de corriente del proceso anódico (oxidación) es mayor que la intensidad del proceso catódico (reducción).

El hecho de que las intensidades de oxidación y reducción sean tan diferentes es debido a que la especie oxidada (catión ferricinio) es más soluble en agua que la especie reducida (ferroceno). El catión ferricinio tenderá a difundir hacia el seno de la disolución desde la pasta de carbono, por lo que la cantidad de especie oxidada que se puede reducir electroquímicamente es menor que la que cabría esperar si se mantuviese en el electrodo.



**Figura 18.** Proceso redox del compuesto incorporado a la pasta de carbono.

A continuación se varió la velocidad de barrido en el mismo intervalo de potenciales para confirmar la difusión de la especie oxidada (Figura 19). Al incrementar la velocidad de barrido, es decir, al aumentar el ciclo de oxidación-reducción, menos tiempo tendrá la especie oxidada para difundir y por tanto, las intensidades anódica y catódica deberán de ser más parecidas.



**Figura 19.** Variación del proceso redox del compuesto con la velocidad de barrido: 10 mV/s (curva roja), 100 mV/s (curva azul) y 200 mV/s (curva verde).

En la Tabla 1 se muestran los resultados del experimento. Como se puede ver en la columna  $I_{an} / I_{cat}$ , la relación disminuye a medida que aumenta la velocidad de barrido, lo que confirma que la especie oxidada es soluble.

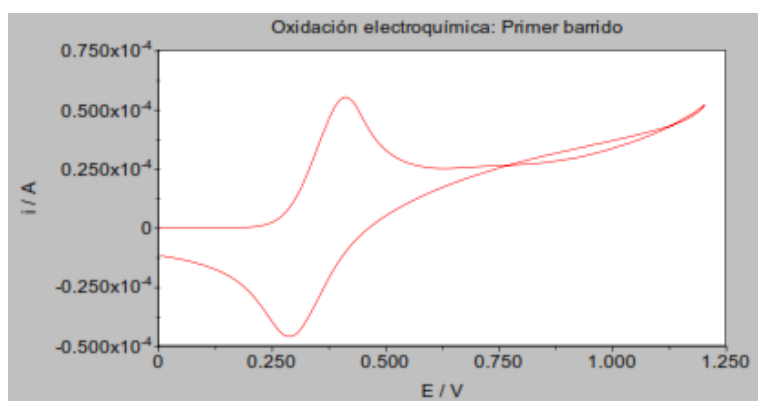
v (mV/s)	$I_{an}(A)$	$I_{cat}(A)$	$I_{an} / I_{cat}$	$E_{pa}$ (V)	$E_{pc}$ (V)	$E_{pa}-E_{pc}$ (V)	$E^{\theta'}$ (V)
10	2.62E-05	8.38E-06	3.12	0.409	0.284	0.125	0.347
100	6.70E-05	3.60E-05	1.86	0.408	0.288	0.120	0.348
200	1.19E-04	7.77E-05	1.53	0.430	0.264	0.166	0.347

**Tabla 1.** Resultados en la oxidación a distintas velocidades de barrido para el par redox  $Fe^{3+}/Fe^{2+}$ .

Una vez caracterizado el proceso redox, se procedió a oxidar el compuesto electroquímicamente haciendo un par de barridos cíclicos a potenciales mayores (entre 0 y +1.2 V) a 100 mV/s.

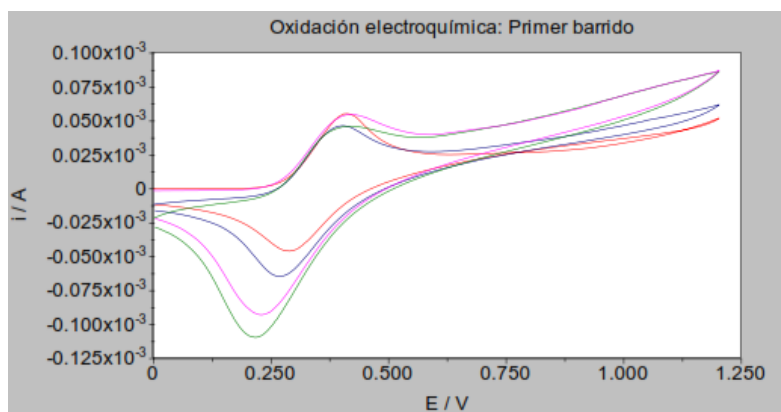
Como se observa en la Figura 20, a potenciales altos se produce un cruce entre las corrientes de oxidación y reducción pero no se aprecia ningún proceso claro. Esto indica que a potenciales elevados o se produce una posterior oxidación del catión  $Fe^{3+}$ , o bien en el propio sustituyente del ferroceno.

Se sigue observando el mismo proceso redox a potenciales entre 0.3 y 0.4 V (oxidación del  $Fe^{2+}$ ) pero la diferencia entre la  $I_{an}$  y la  $I_{cat}$  es mucho menor que antes ( $I_{an}/I_{cat}=1.17$  frente a 1.86), lo que sugiere que el compuesto que se forma a potenciales mayores, no es soluble en agua.



**Figura 20.** Oxidación del compuesto a 100 mV/s.

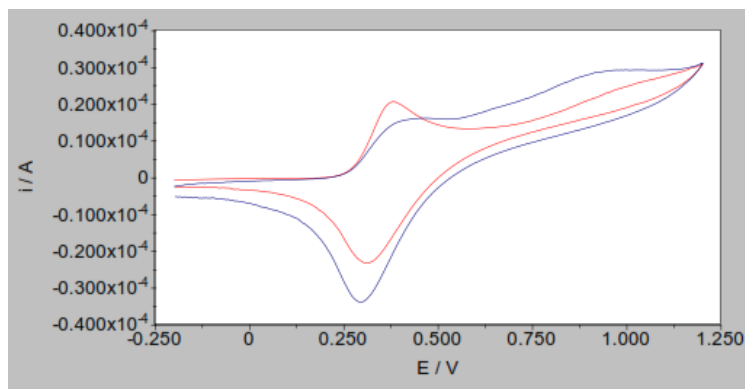
Sucesivas oxidaciones del compuesto dan lugar a un incremento del proceso de reducción (Figura 21), así como un desplazamiento del potencial del pico catódico hacia potenciales más negativos. Este desplazamiento sugiere que el entorno del Fe en el nuevo compuesto no es igual a su entorno inicial.



**Figura 21.** Oxidaciones sucesivas del compuesto: 1ª (curva roja), 2ª (curva azul), 3ª (curva magenta) y 4ª (curva verde).

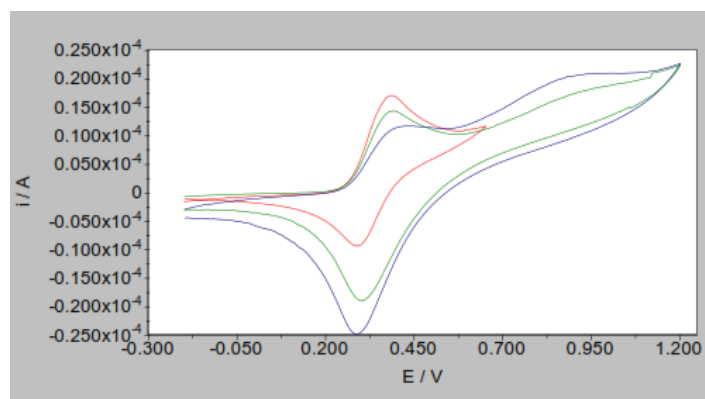
A continuación se procedió a oxidar el compuesto electroquímicamente a una menor velocidad de barrido (10 mV/s), para poder observar con más detalle la oxidación a potenciales elevados. Como se observa en la Figura 22, en el primer barrido no se observa el cruce entre las intensidades, pero sí un pequeño proceso de oxidación. Dicho proceso es mucho más claro en el segundo barrido.

Al igual que en la Figura 19, el proceso de reducción del Fe crece tras la oxidación, siendo mayor en el segundo barrido que en el primero.



**Figura 22.** Oxidación a 10 mV/s mediante barrido cíclico entre -0.2 y +1.2 V. 1<sup>er</sup> barrido (curva roja), 2<sup>o</sup> barrido (curva azul).

En este momento se planteó la posibilidad de que la oxidación se pudiese deber al oxígeno disuelto en el medio. Por ello, se repitió el experimento tras la desoxigenación de la celda. El resultado (Figura 23) es el mismo que el mostrado en la Figura 22, lo que indica que la oxidación es electroquímica y el oxígeno no está involucrado.



**Figura 23.** Barrido cíclico del compuesto antes de su oxidación (curva roja) y oxidación a 10 mV/s mediante barrido cíclico entre -0.2 y +1.2 V: 1<sup>er</sup> barrido (curva azul), 2<sup>o</sup> barrido (curva verde).

De los experimentos anteriores se pueden extraer una serie de conclusiones:

- a) El compuesto **3a** se oxida a su respectivo catión ferricinio a un potencial esperado para el par redox  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$  ( $E^\circ = 0.347 \text{ V}$ ).
- b) A potenciales mayores es posible oxidar el compuesto **3a**, generando un producto estructuralmente distinto al inicial y menos soluble en agua que en el primer proceso de oxidación del  $\text{Fe}^{2+}$ , lo que está de acuerdo con un cambio en la cadena lateral del ferroceno.
- c) En el proceso de oxidación a potenciales altos no parece estar involucrado el oxígeno, siendo la oxidación puramente electroquímica. Esto estaría de acuerdo con el papel que juega el  $\text{SiO}_2$  en facilitar la oxidación del proceso mencionado en el Apartado 3.3 de la presente Memoria.





## 5. Conclusiones

- Se ha desarrollado una metodología de funcionalización del enlace C-H del ferroceno y rutenoceno catalizada por Au, para la preparación de una serie de nuevos derivados funcionalizados de metallocenos.
- En contraste con lo descrito en la bibliografía, se han obtenido los productos de monoalquilación con total regioselectividad (a través de la posición  $\gamma$  del diazocompuesto), de difícil acceso mediante otras vías.
- Estudios preliminares de la reactividad de los derivados preparados han puesto de manifiesto la fácil oxidación aeróbica de la posición alílica cuando se adsorben en silica gel.



## 6. Bibliografía

- [1] Kealy, T. J.; Pauson, P. L., *Nature*, **1951**, *168*, 1039-1040.
- [2] Werner H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6052-6058.
- [3] Miller S. A.; Tebboth, J. A.; Tremaine, J. F., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 632-635.
- [4] Braga, S. S.; Silva, A. M. S., *Organometallics*, **2013**, *32*, 5626-5639.
- [5] Ornelas, C., *New. J. Chem.*, **2011**, *35*, 1973-1985.
- [6] Saravanakumar, D.; Sengottuvelan, N.; Narayanan, V.; Kandaswamy, M., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2011**, *119*, 2517-2524.
- [7] Takebayashi, S.; Shizuno, T.; Otani, T.; Shibata, T., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 1844-1848.
- [8] Mikami, K.; Aikawa, K., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 99-101.
- [9] Mermerian, A. H.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4050-4051.
- [10] Blaser, H. U., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 17-31.
- [11] Shen, S-L.; Zhu, J.; Li, M.; Zhao, B-X.; Miao, J-Y., *J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 287-294.
- [12] Xie, Y-S.; Pan, X-H.; Zhao, B-X.; Liu, J-T.; Shin, D-S.; Zhang, J-H.; Zheng, L-W.; Zhao, J.; Miao, J-Y., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 1367-1374.

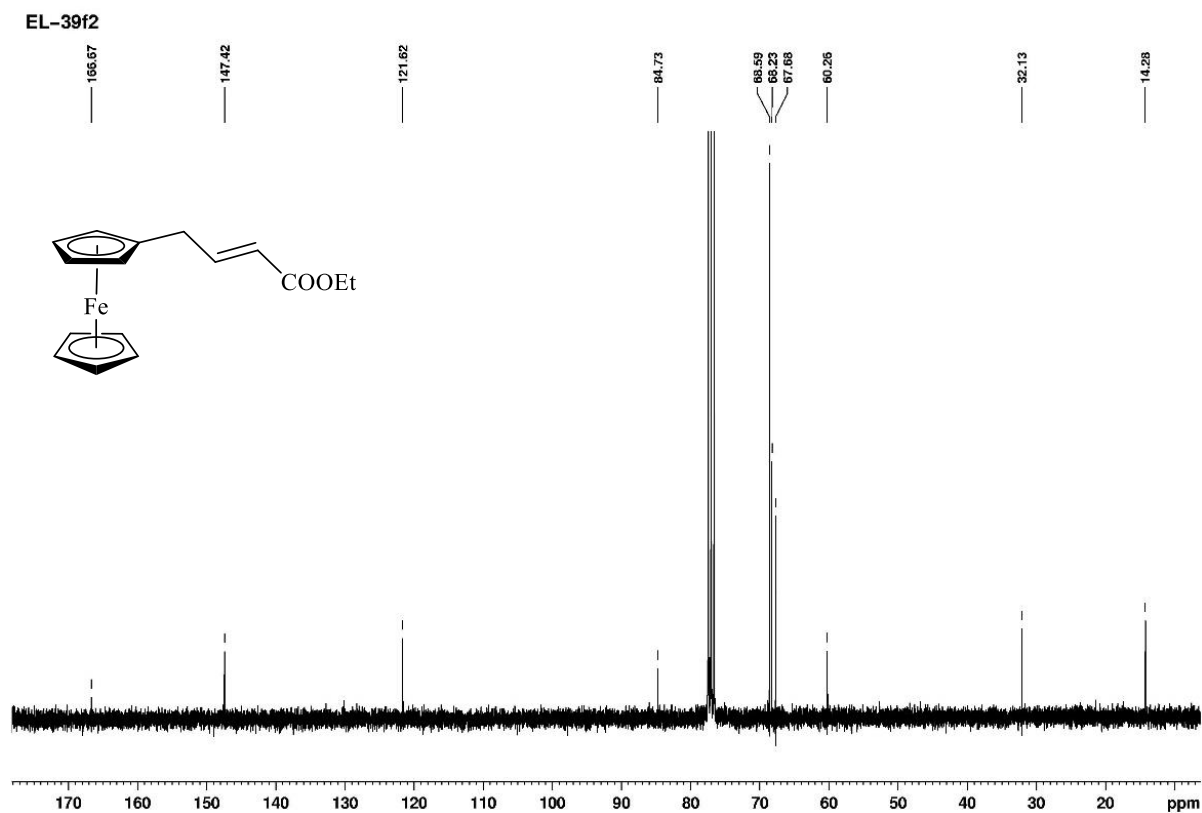
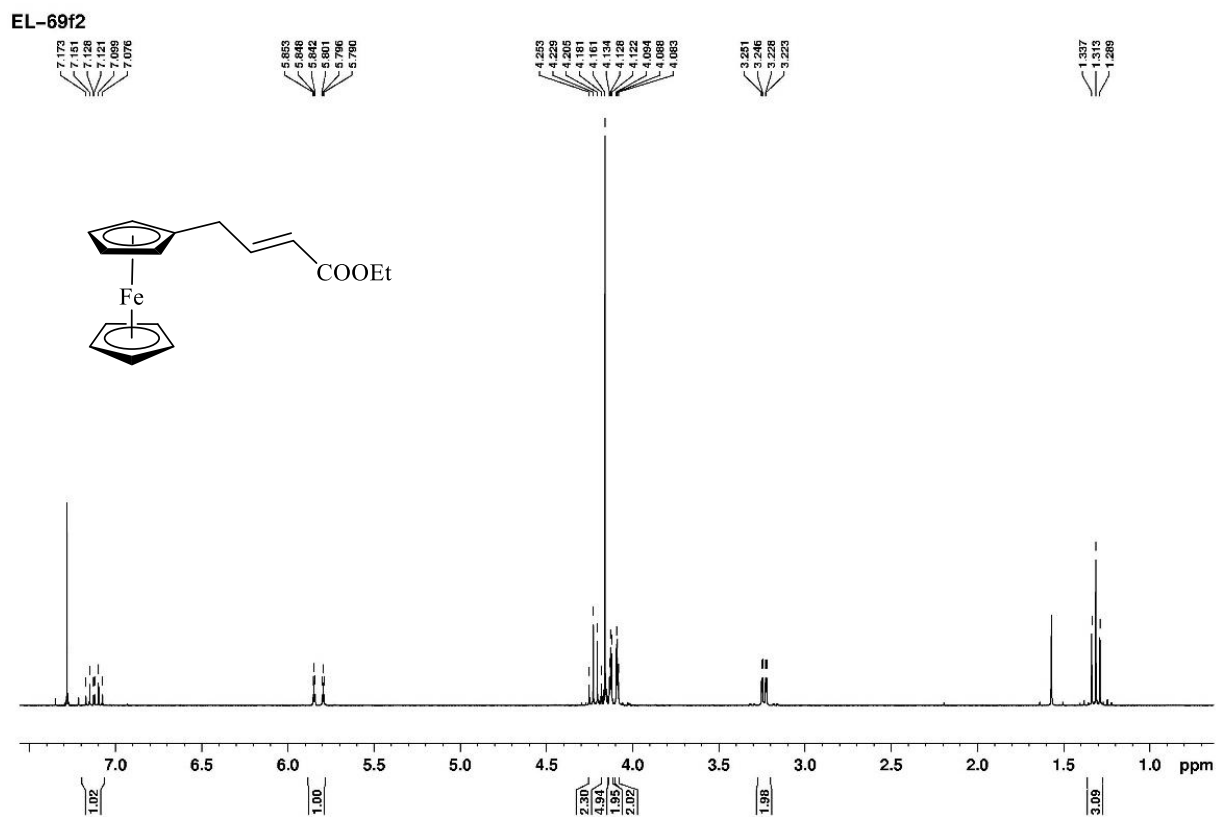
- [13] Plazuk, D.; Pirek, A-R.; Zakrzewski, J., *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 1165-1171.
- [14] Hauser, C. R.; Lindsay, J. K., *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 482-485.
- [15] Plazuk, D.; Zakrzewski, J., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8672-8674.
- [16] Stoll, A. H.; Mayer, P.; Knochel, P., *Organometallics*, **2007**, 26, 6694-6697.
- [17] Seshadri, H.; Lovely, C. L., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 327-330.
- [18] Benkeser, R. A.; Goggin, D.; Schroll, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4025-4026.
- [19] Plazuk, D.; Vessières, A.; Le Bideau, F.; Jaouen, G.; Zakrzewski, J., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5425-5427.
- [20] Ahn, S.; Song, Y-S.; Yoo, B. R.; Jung, I. N., *Organometallics*, **2000**, 19, 2777-2780.
- [21] Briones, J. F.; Davies, H. M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 13314-13317.
- [22] Barluenga, J.; Lonzi, G.; Tomás, M.; López, L. A.; *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1573-1576.
- [23] Diversos experimentos de control indicaron que la reacción no tiene lugar en ausencia de un catalizador de Au.
- [24] Briones, J. F.; Hansen, J.; Hardcastle, K. I.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 17211–17215.
- [25] Hill, E. A.; Richards, J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4216–4221.

- [26] Cluff, K. J.; Schenllbach, M.; Hilliard, C. R.; Blümel, J., *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 744, 119-124.
- [27] Sato, H., *Hyperfine Interact.*, **1990**, 57, 2089-2094.
- [28] Hill, M. G.; Lamanna, W. M.; Mann, K. R., *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 4687-4690.
- [29] Denton, J. R.; Davies, H. M. L., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 787-790.
- [30] Piotrowicz, M.; Zakrzewski J., *Organometallics*, **2013**, 32, 5709-5712.
- [31] Davies, H. M. L.; Hougland, P. W.; Cantrell, W. R., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 971-978.
- [32] Pagar, V. V.; Jadhav, A. M.; Liu, R-S., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 5711-5713.



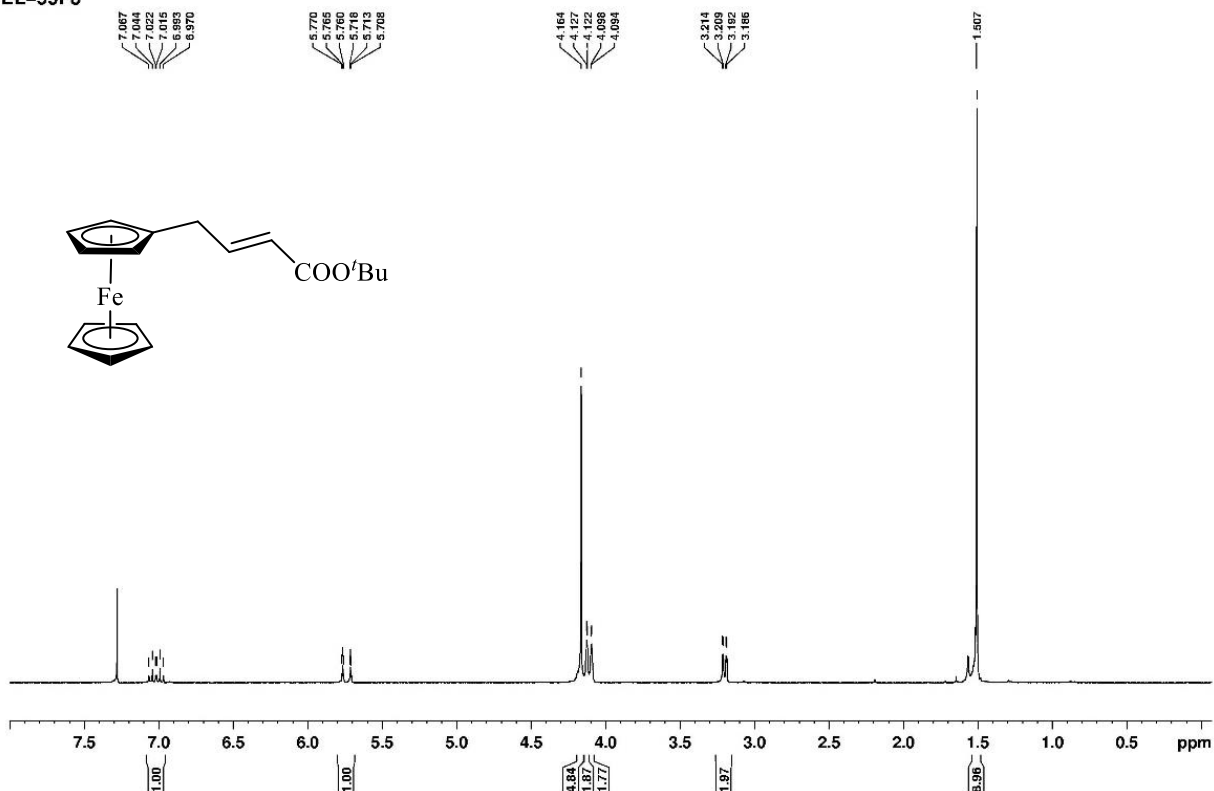
## 7. Apéndice de espectros de Resonancia Magnética Nuclear

### Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 3a

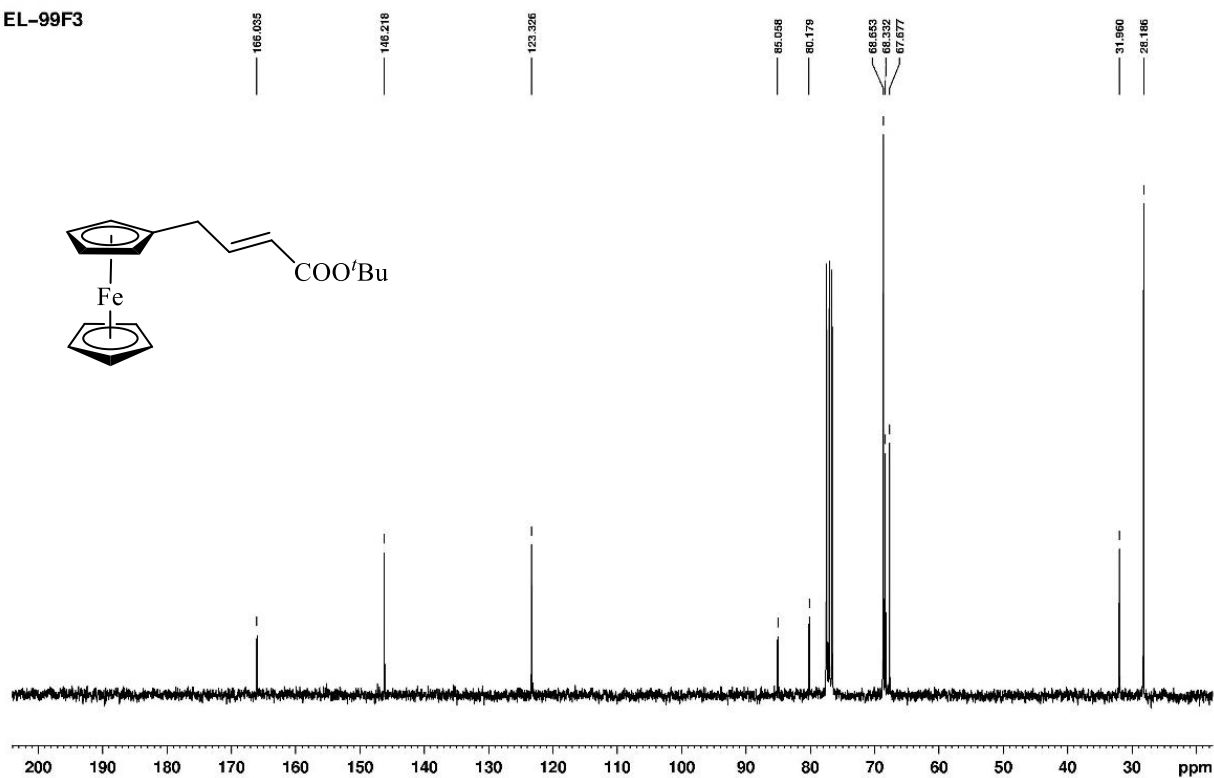


# Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 3b

EL-99F3



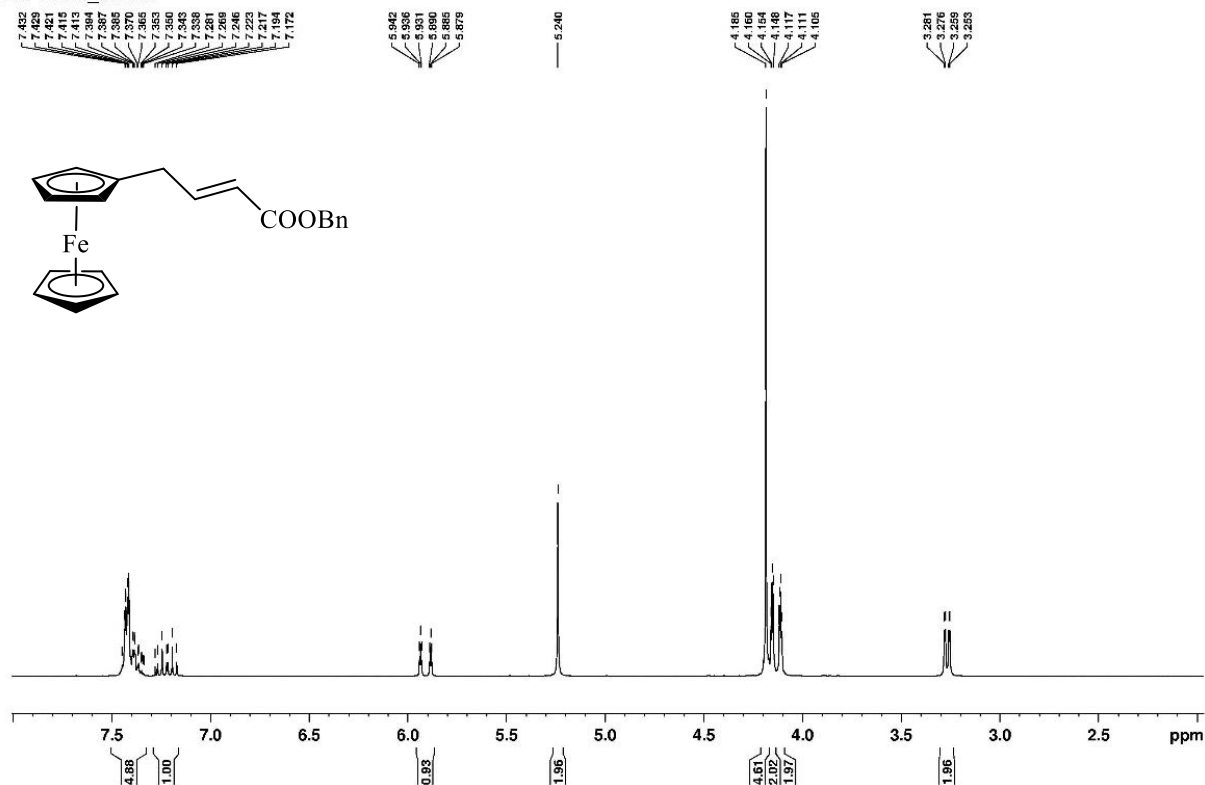
EL-99F3



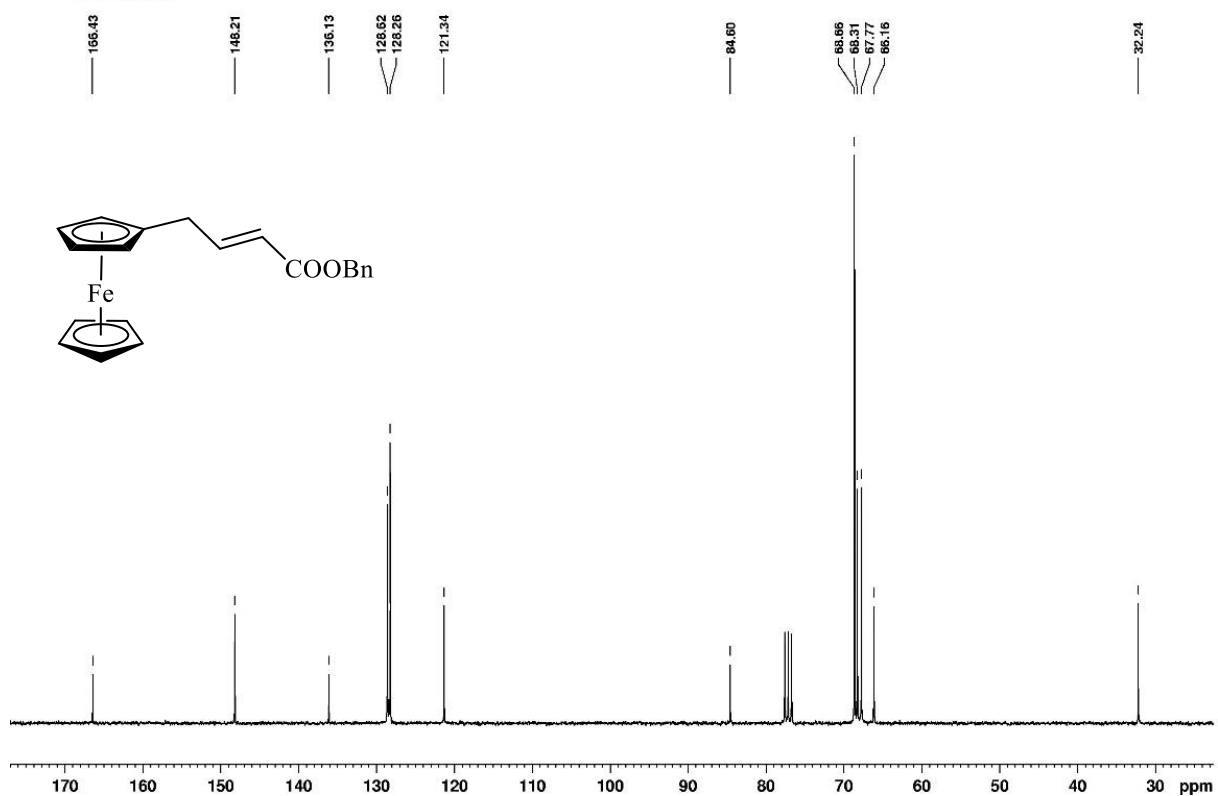


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 3c

EL-119f3\_caract

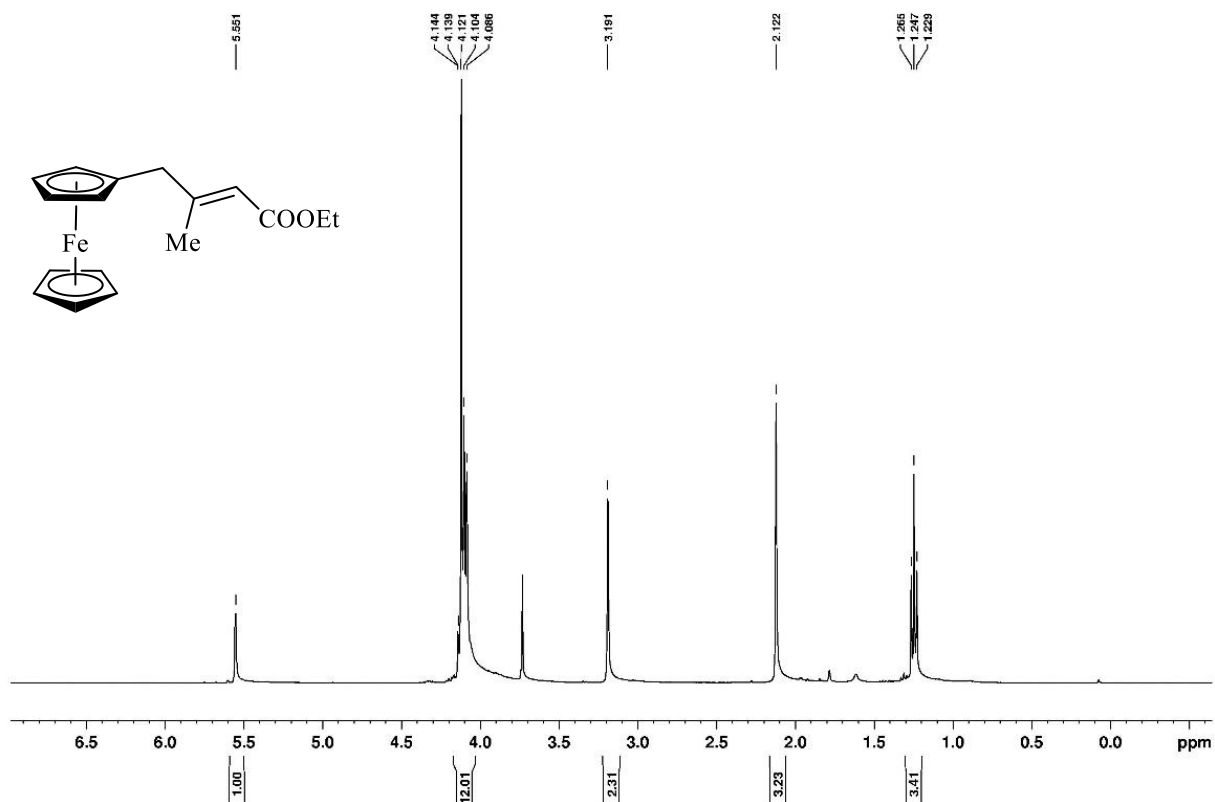


EL-119f3\_caract

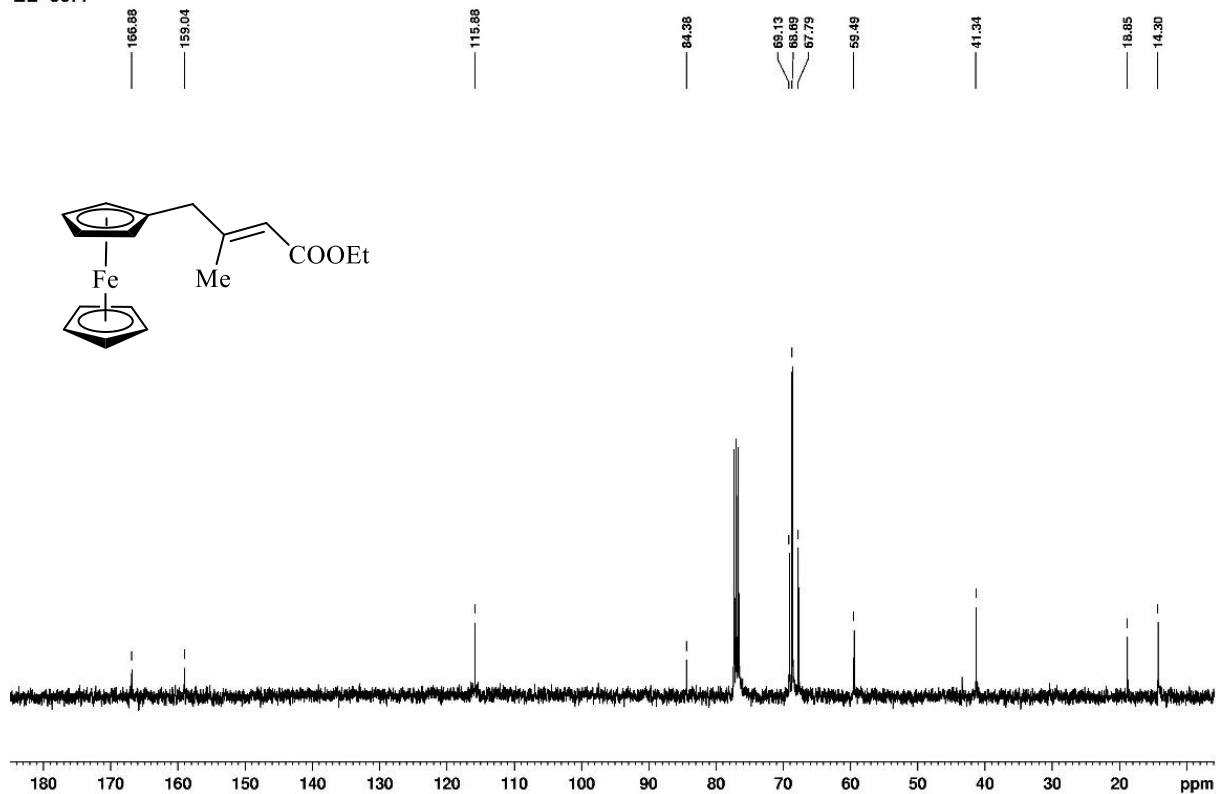


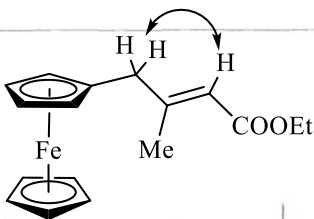
# Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto (*E*)-3d

EL-66f4



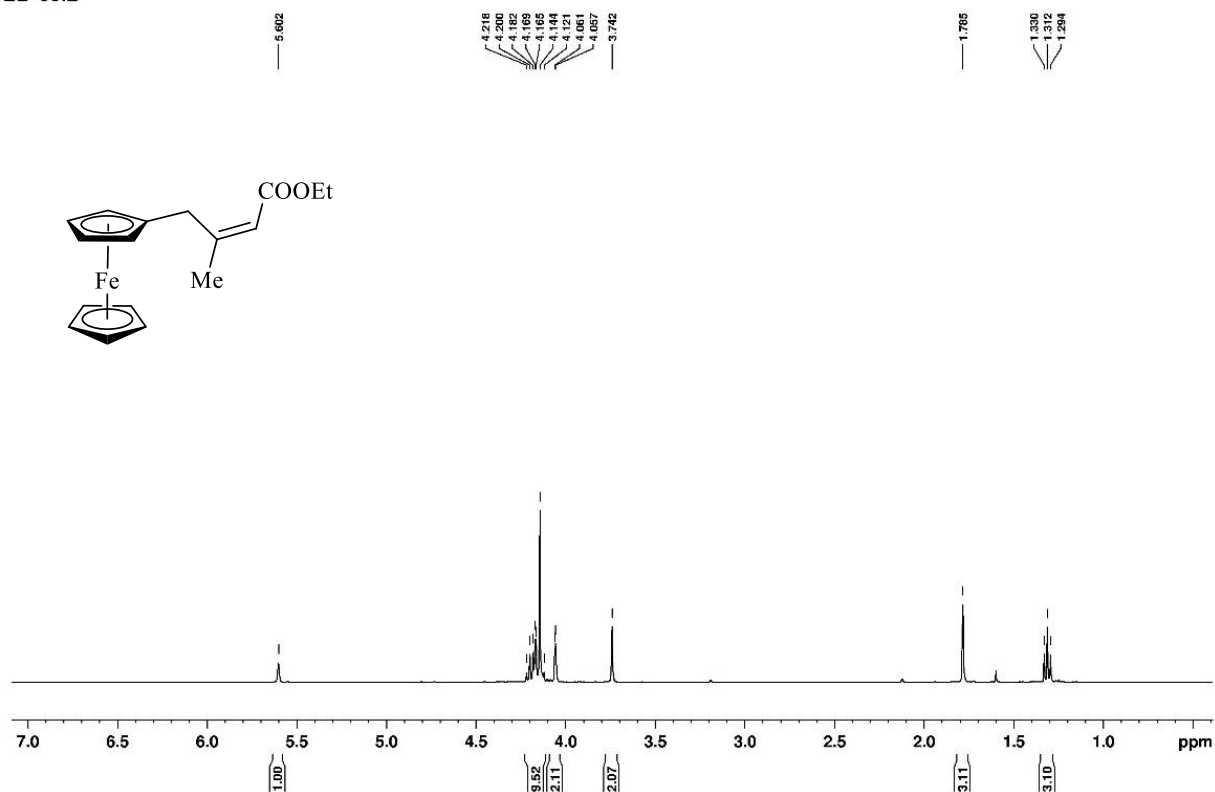
EL-66f4



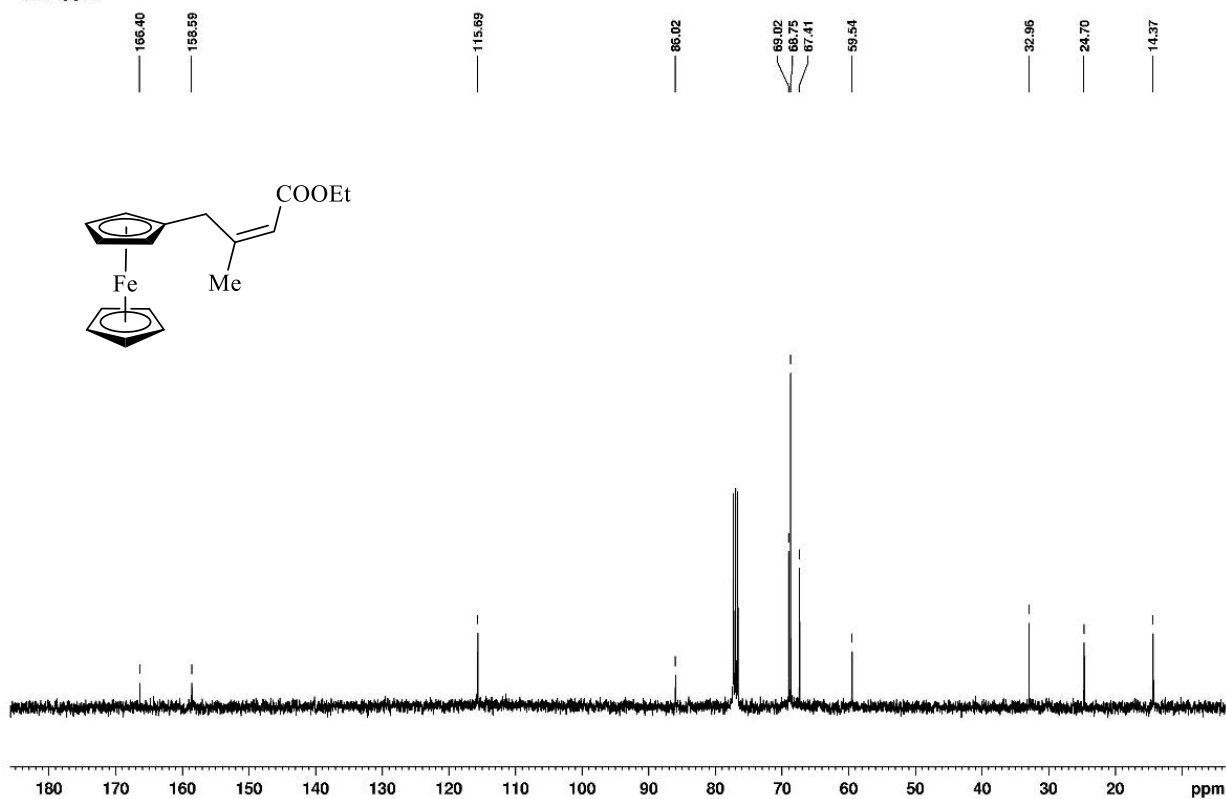


# Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto (Z)-3d

EL-66f2

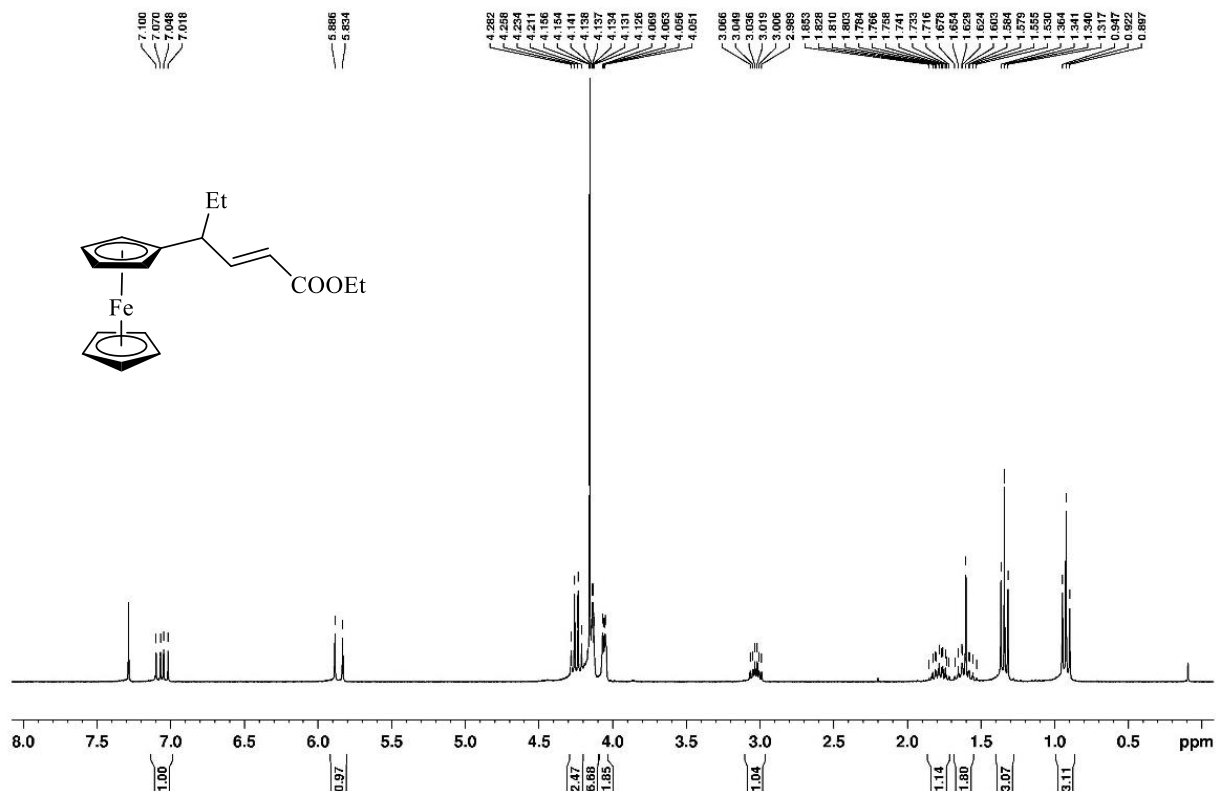


EL-66f2

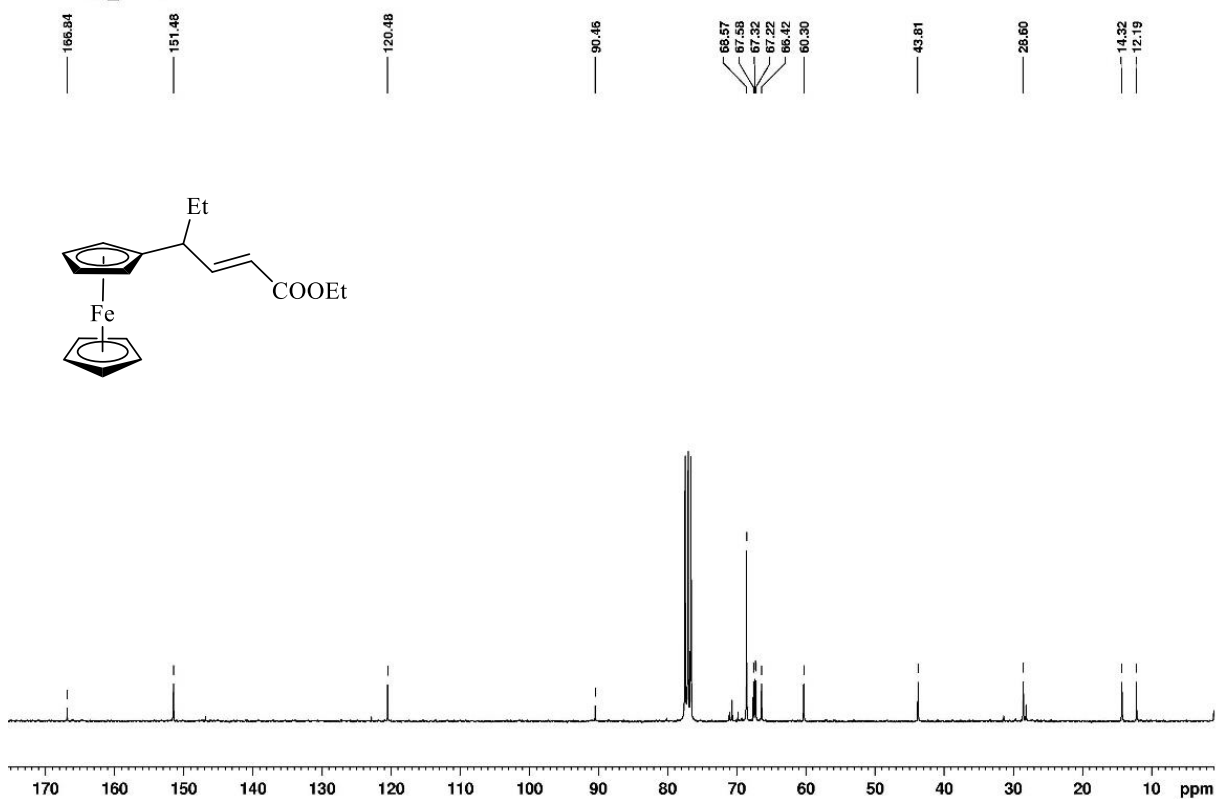


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 3e

EL-10413

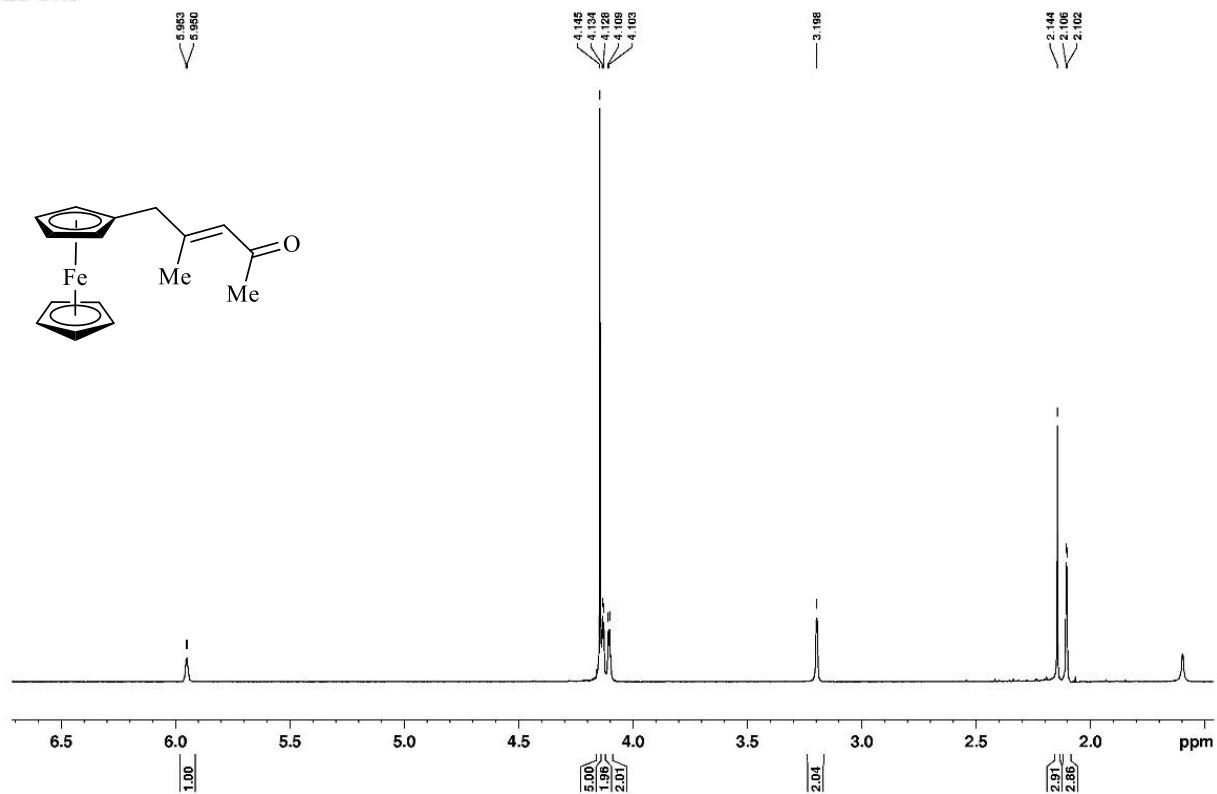


EL-Etbeta\_caract

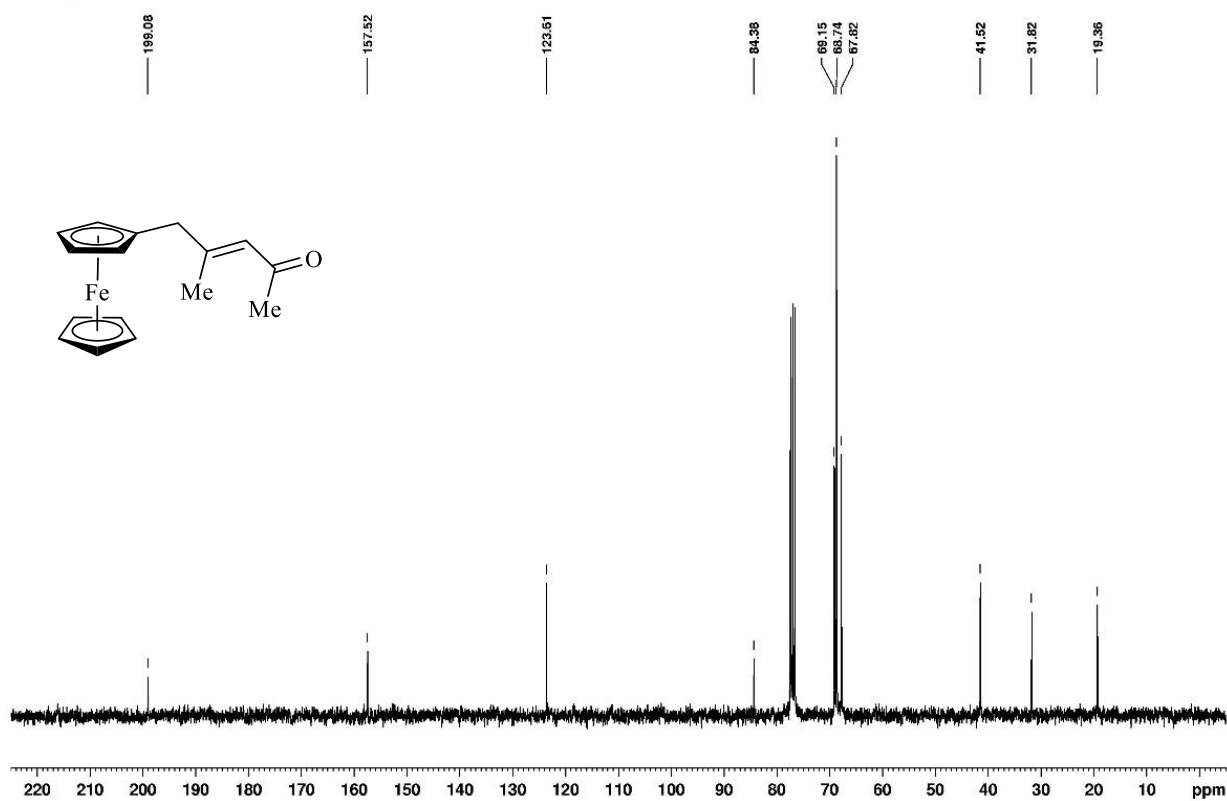


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 3f

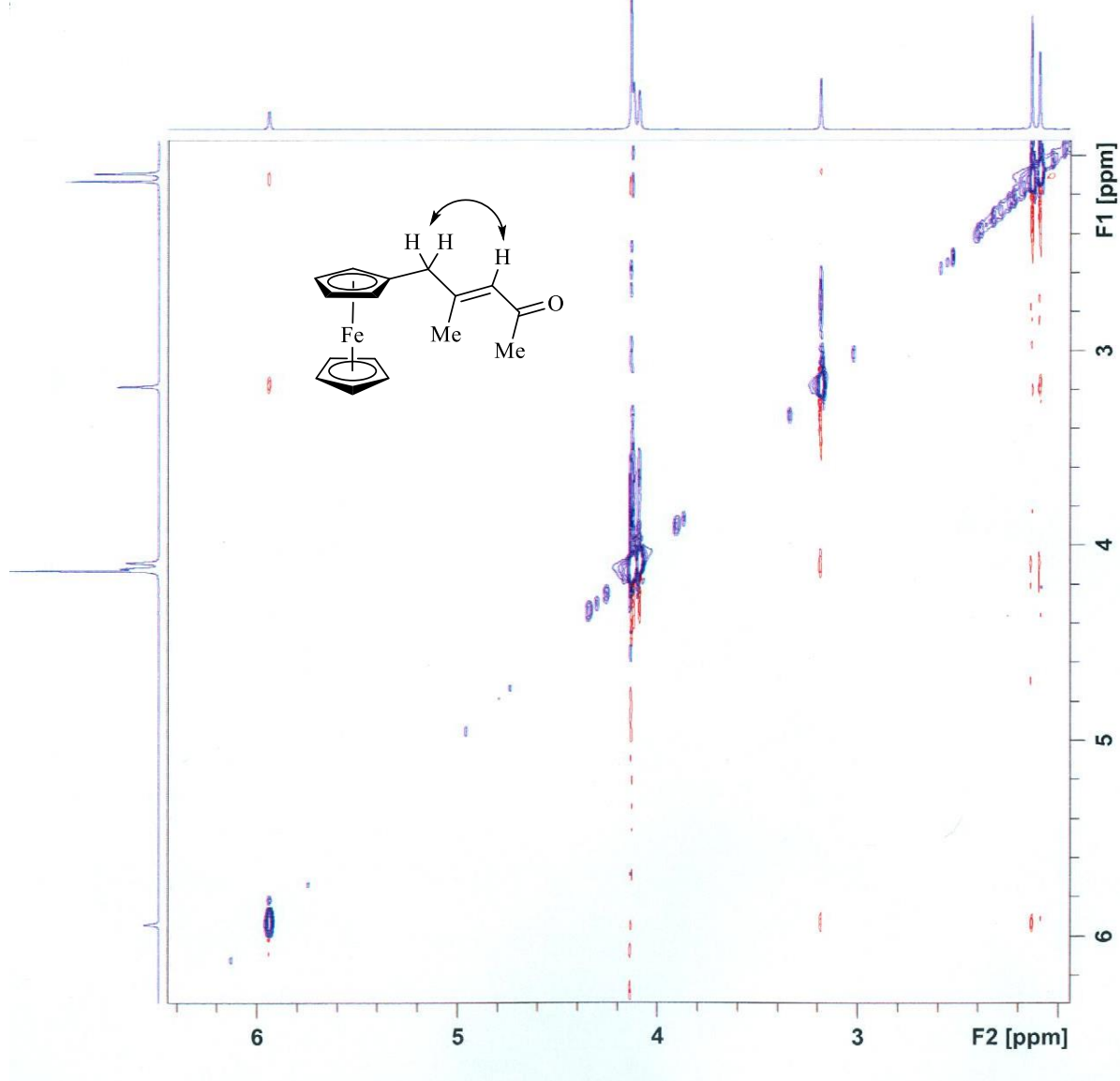
EL-51f3



EL-50f3

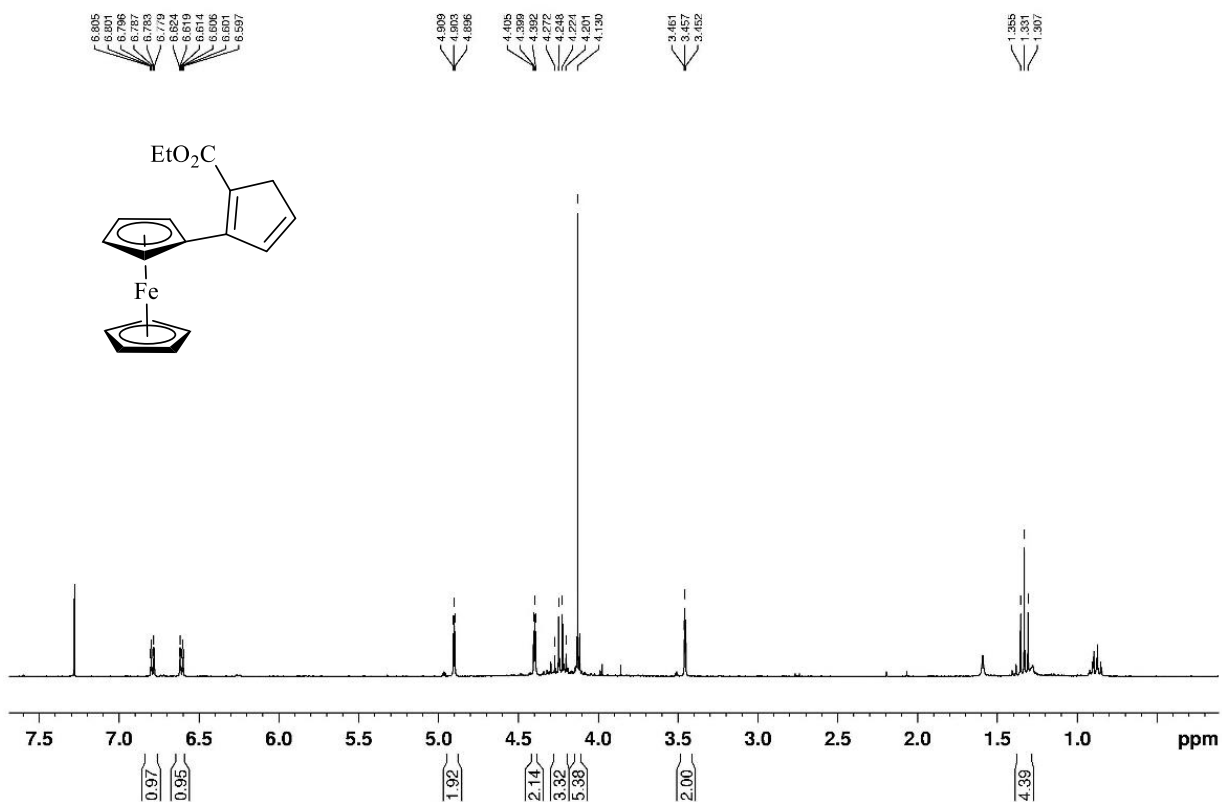


El-51f3noesy 2 1 \\156.35.59.102\nmr400\NAV400 usuarios

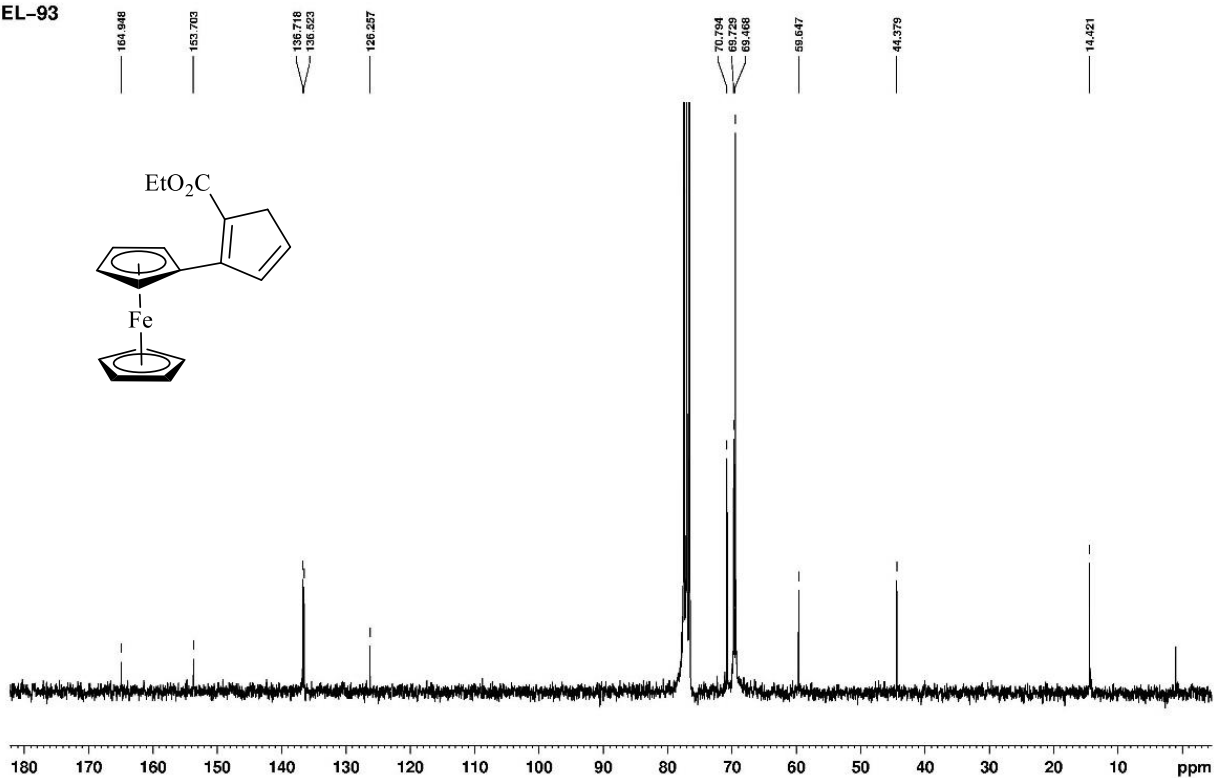


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 3g

EL-93f2



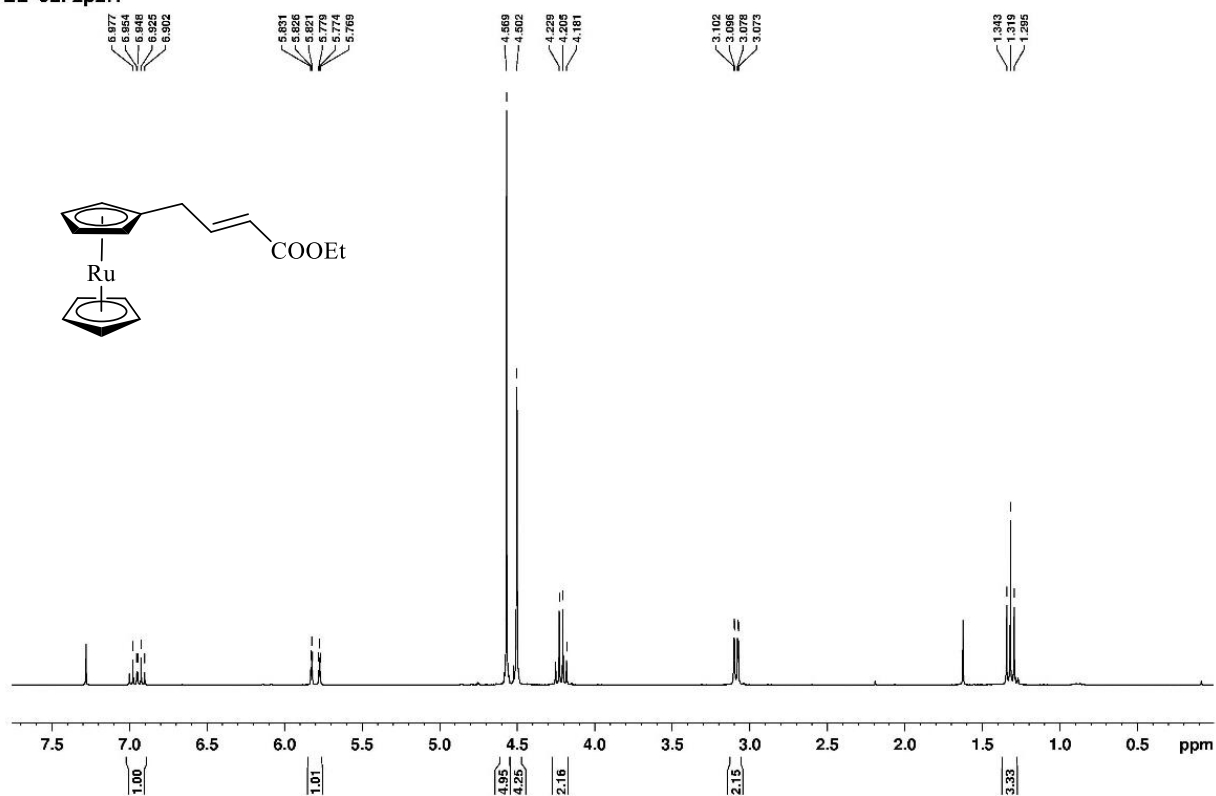
EL-93



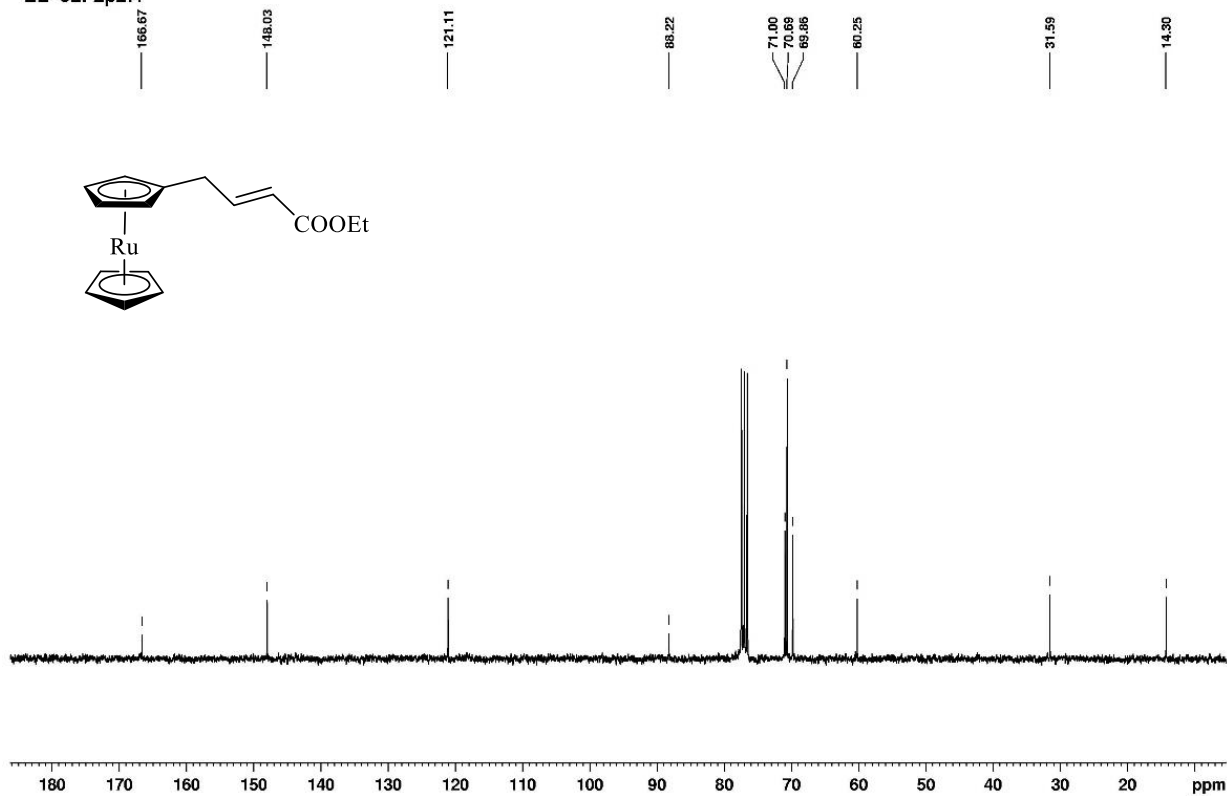


# Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 5a

EL-92F2p2f1

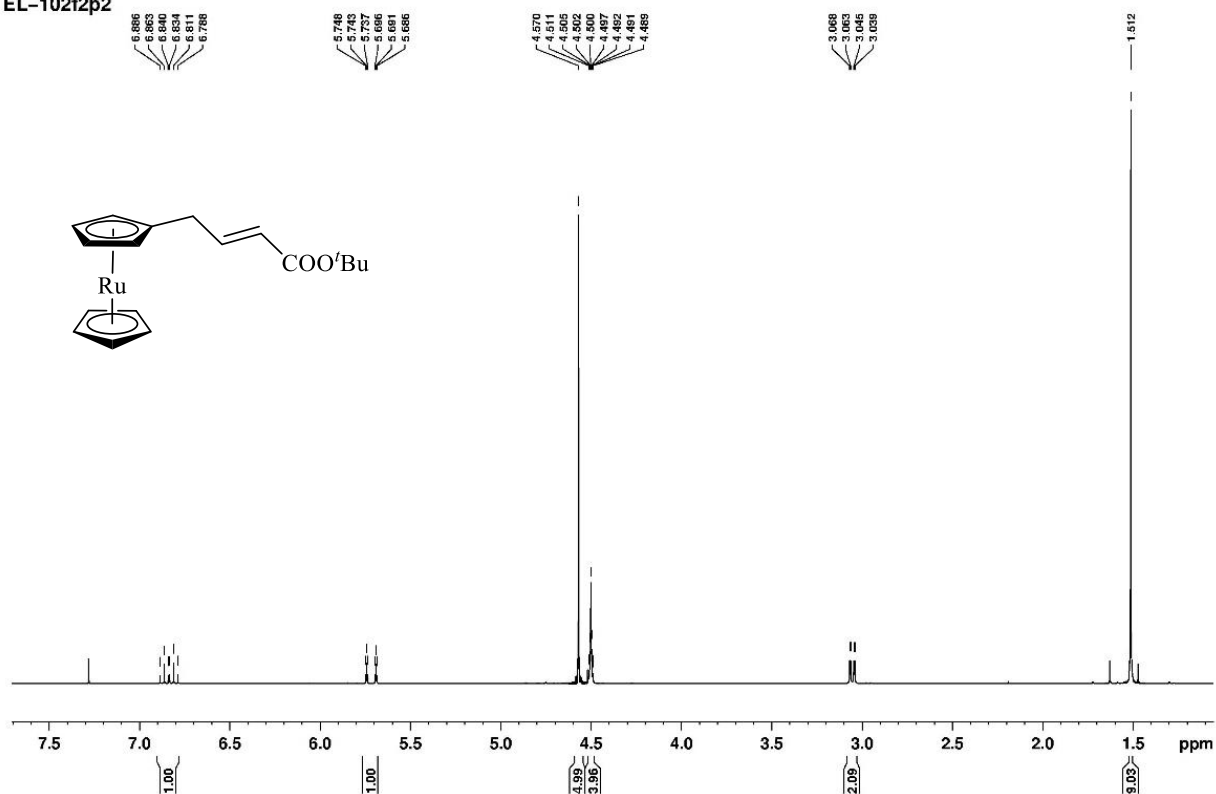


EL-92F2p2f1

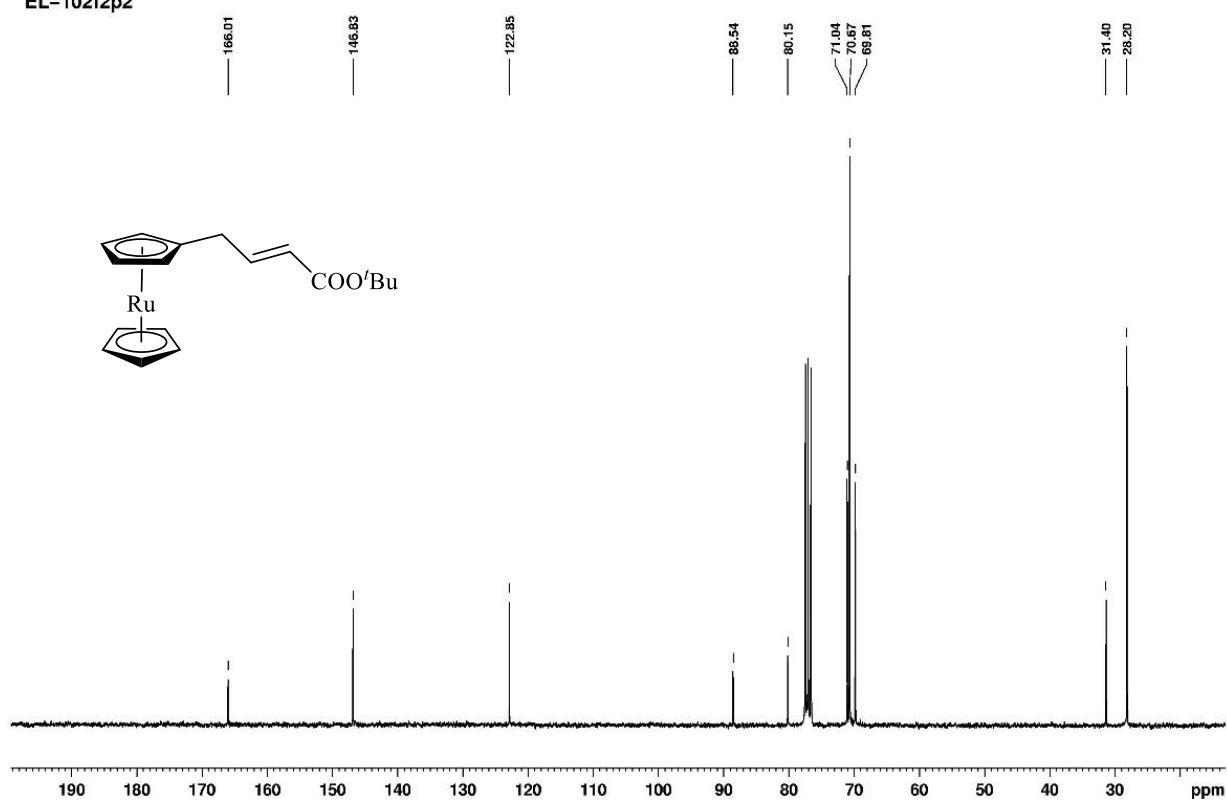


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 5b

EL-102f2p2

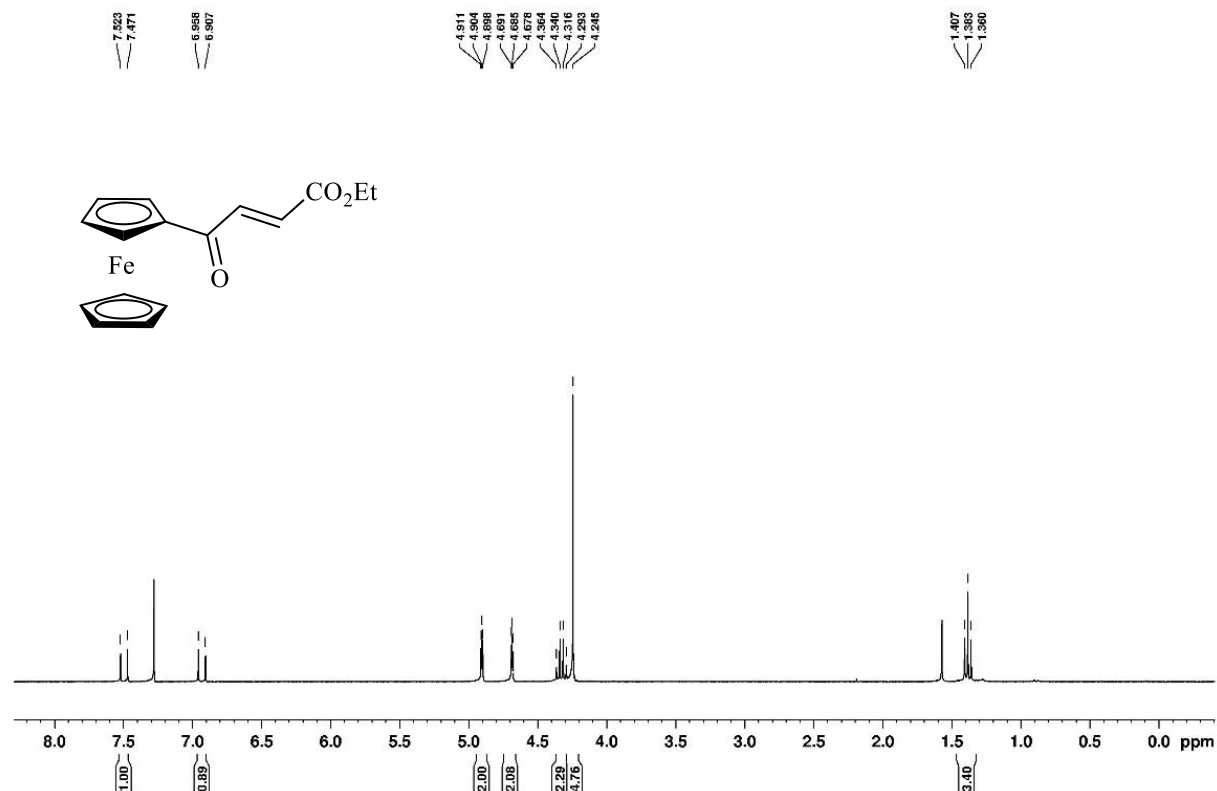


EL-102f2p2

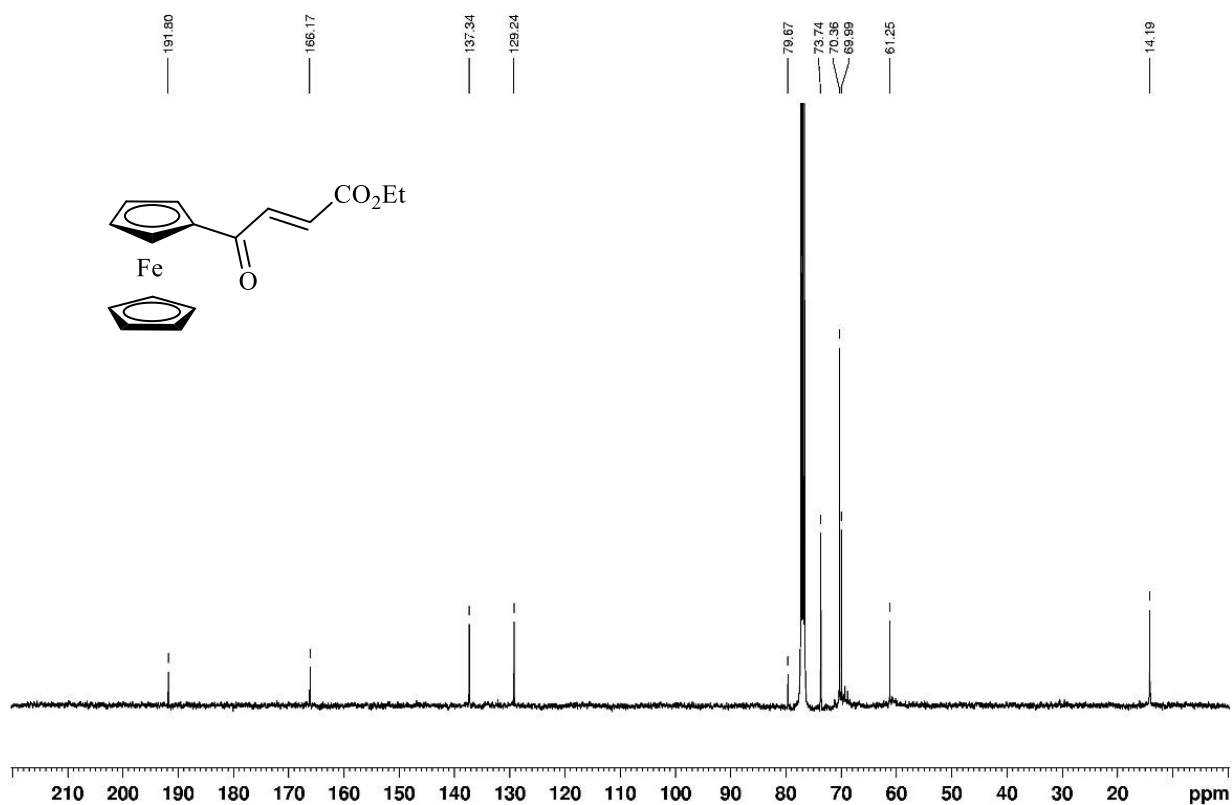


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 6a

EL-Fcsenc1Hcrist

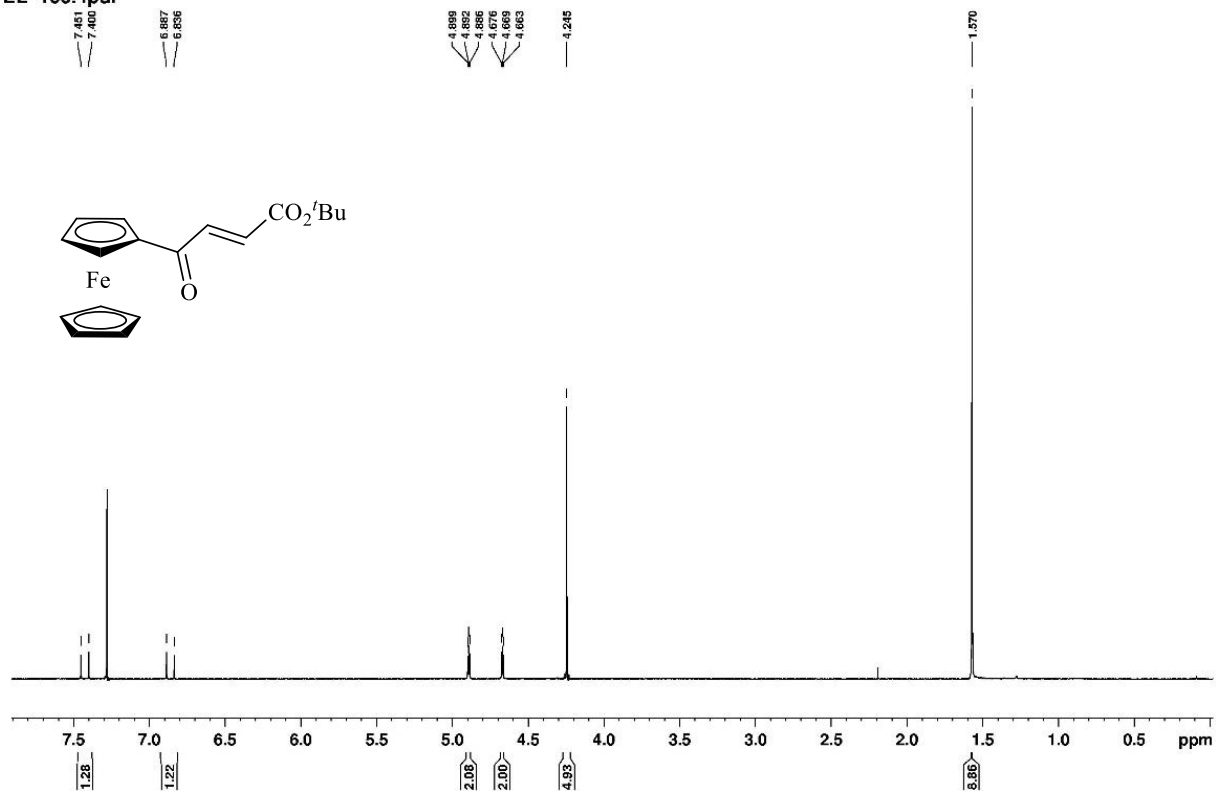


EL-Fcoxsenc\_caract\_400

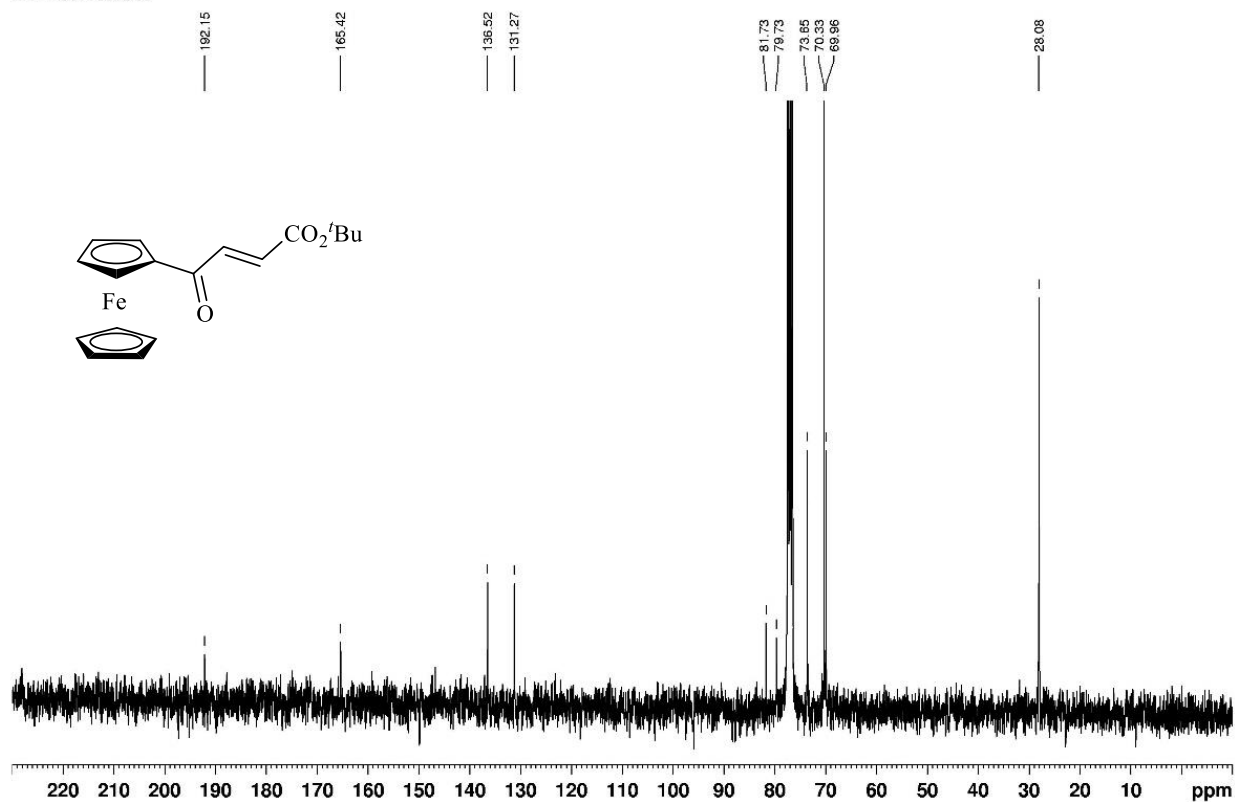


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 6b

EL-100.4pur

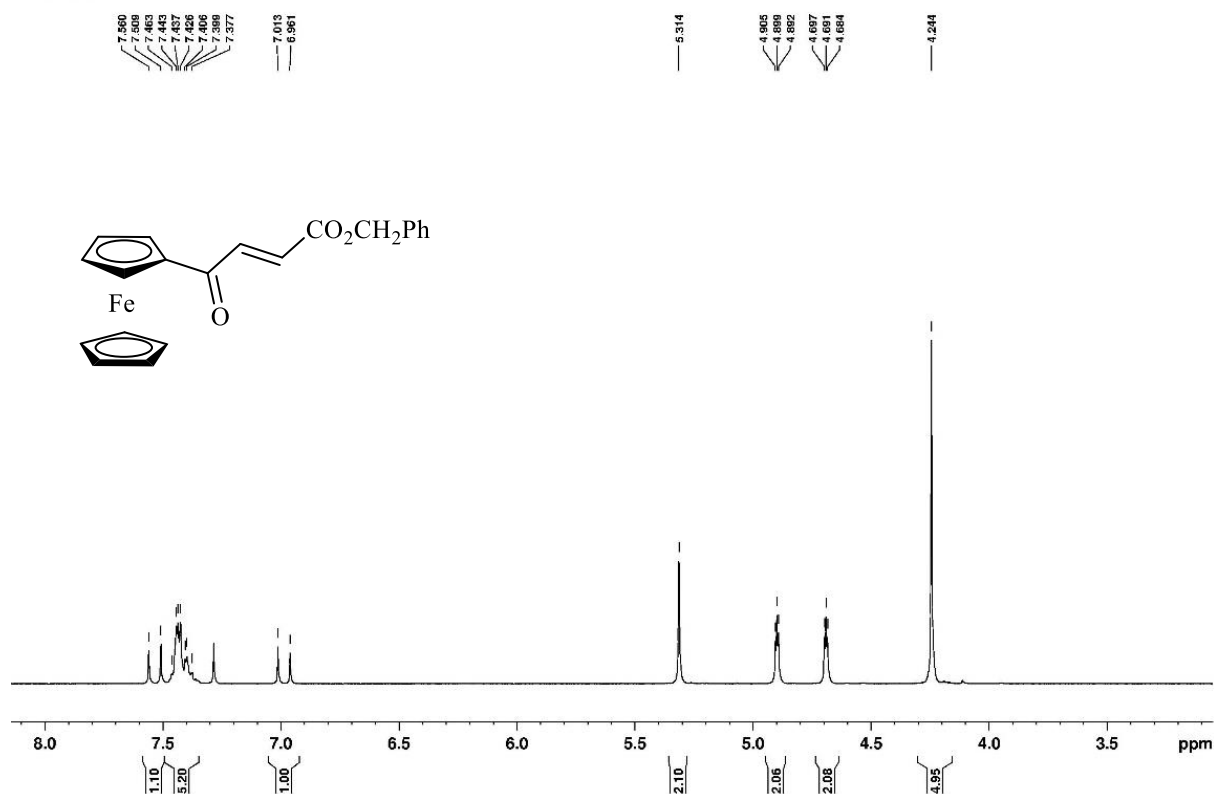


EL-100.4caract

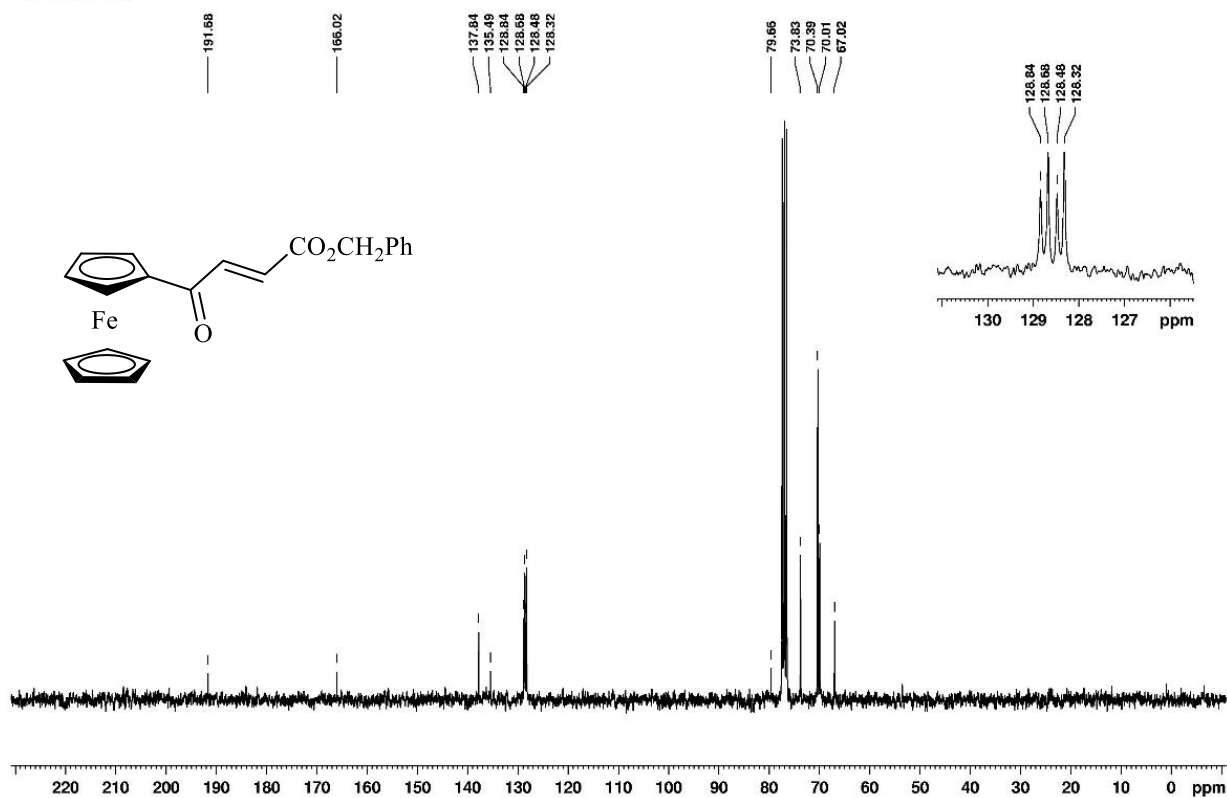


## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 6c

:L-120.1f2

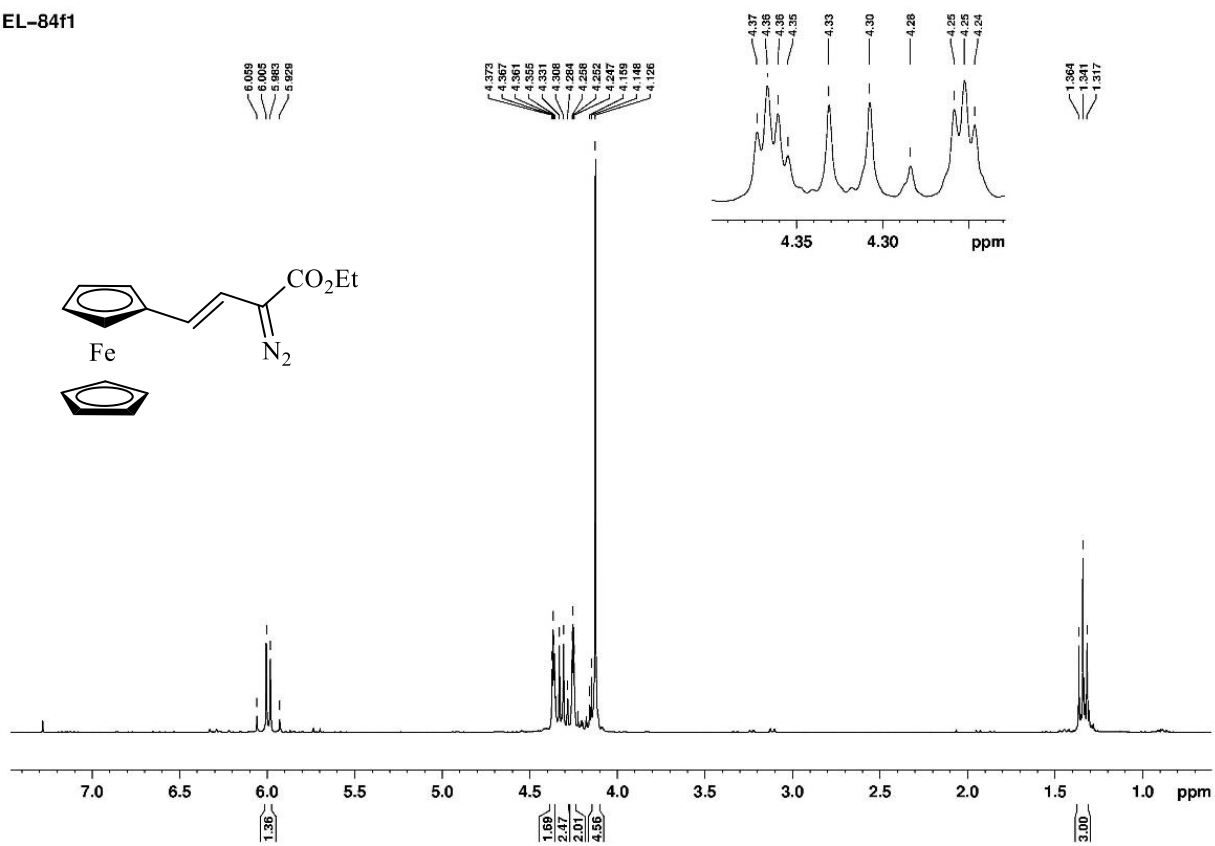


EL-120.1f2



## Caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear del compuesto 7

EL-84f1



EL-84f1.13C

